



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:** DI-2023-7105-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 4 de Septiembre de 2023

**Referencia:** 1-0047-2001-000781-22-8

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000781-22-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones MSD ARGENTINA S.R.L. en representación de MERCK SHARP & DOHME LLC solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE

RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 07/03/2023 13:49:53 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 2022-120665218 .

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial WELIREG y nombre/s genérico/s BELZUTIFAN , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma MSD ARGENTINA S.R.L. , representante del laboratorio MERCK SHARP & DOHME LLC .

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 30/11/2022 14:59:09, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 30/11/2022 14:59:09, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 30/11/2022 14:59:09, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 30/11/2022 14:59:09 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma MERCK SHARP & DOHME LLC representada por MSD ARGENTINA S.R.L. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición,

cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años 5 años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000781-22-8

rp

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2023.09.04 13:24:06 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

## PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO



**WELIREG®**  
**Belzutifan 40 mg**  
Vía oral

### 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.

### PRESENTACIONES

90 comprimidos recubiertos

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

Lote  
VTO



BALONAS Alejandro Hernan  
CUIL 20277293820



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO



**WELIREG®**

**Belzutifan 40 mg**

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.

### PRESENTACIONES

Frasco conteniendo 90 comprimidos recubiertos

**POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Ver prospecto adjunto.

### 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° XX.XXX

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 & Dhome 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](http://www.msd.com.ar)

Directora técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO



Lote

VTO



BALONAS Alejandro Hernan  
CUIL 20277293820



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

WELIREG®

Belzutifan 40 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

Venta bajo receta archivada

**Lea este prospecto en su totalidad antes de comenzar a tomar este medicamento dado que contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto. Puede que necesite volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted. No lo comparta con otras personas. Puede perjudicarlas, aun cuando los signos de enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye posibles efectos secundarios no mencionados en este prospecto. Consulte la sección sobre los posibles efectos secundarios.

**Qué contiene este prospecto**

1. Qué es WELIREG y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar WELIREG
3. Cómo tomar WELIREG
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo almacenar WELIREG
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es WELIREG y para qué se utiliza**

WELIREG contiene el principio activo belzutifan.

WELIREG es un medicamento que se utiliza para tratar a adultos con la enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL) que necesitan tratamiento para un tipo de cáncer de riñón denominado carcinoma de células renales (RCC), tumores en el cerebro y la médula espinal denominados hemangioblastomas del sistema nervioso central, o un tipo de cáncer de páncreas denominado tumor neuroendocrino pancreático, y para quienes la cirugía u otros procedimientos locales son inadecuados o indeseables.

Cómo funciona el belzutifan

WELIREG es un inhibidor del factor 2 alfa inducible por hipoxia (HIF-2 $\alpha$ ) que puede retardar o detener el crecimiento de tumores en pacientes con enfermedad de VHL.

**2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar WELIREG**

- Debe saber si es alérgico al belzutifan o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la fórmula). Hable con su médico si no está seguro.



### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar WELIREG si:

- Tiene problemas para respirar
- Tiene problemas cardíacos
- Tiene niveles bajos de glóbulos rojos (anemia)
- Está embarazada o tiene intenciones de quedar embarazada
- WELIREG puede afectar la fertilidad, lo que puede incidir en su capacidad para tener hijos. Hable con su médico si esto le preocupa.

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica a usted (o no está seguro), consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

WELIREG puede disminuir su nivel de glóbulos rojos. Los síntomas comunes incluyen falta de aire, fatiga, mareos, y piel pálida.

WELIREG también puede disminuir el nivel de oxígeno en la sangre. Los síntomas comunes incluyen falta de aire, aumento del ritmo cardíaco, respiración rápida, y sensación de ansiedad o inquietud. Aunque los síntomas varían de una persona a otra, los bajos niveles de oxígeno en su cuerpo que pueden ser serios pueden requerir que suspenda el tratamiento con WELIREG, reciba oxigenoterapia o sea hospitalizado. Comuníquese con su médico de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas: coloración azulada de la piel alrededor de la boca, incapacidad para hablar oraciones completas sin tener que recuperar la respiración, cansancio inusual, y confusión. Teniendo en cuenta este riesgo, debe dejar de fumar mientras toma WELIREG.

Su médico le medirá regularmente el nivel de oxígeno y le hará análisis de sangre para comprobar su nivel de glóbulos rojos durante el tratamiento con WELIREG.

### **Niños y adolescentes**

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Uso de WELIREG con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico sobre todos los medicamentos que toma. Esto se debe a que WELIREG puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos. Por otra parte, algunos otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de WELIREG.

Algunos medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios si se toman junto con WELIREG, por ejemplo:

- imatinib (utilizado para tratar el cáncer)
- fluconazol (utilizado para tratar infecciones fúngicas)
- fluoxetina, fluvoxamina (utilizados para tratar trastornos depresivos)





WELIREG puede afectar el funcionamiento de otros medicamentos, por ejemplo:

- anticonceptivos hormonales, tales como desogestrel, etinilestradiol y levonorgestrel.
- alfentanilo (utilizado como suplemento antes o durante la anestesia).
- lurasidona (utilizado para tratar la esquizofrenia o la depresión bipolar).
- sirolimus, tacrolimus (utilizados como profilaxis del rechazo de órganos en trasplantes)

Su médico decidirá si es necesario cambiar la dosis.

### **Información sobre el embarazo, para mujeres y hombres**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Su médico le realizará un test de embarazo antes de que empiece a tomar el medicamento.

WELIREG puede dañar a su bebé por nacer y provocar un aborto espontáneo. Por esos motivos, usted:

- No debe quedar embarazada mientras toma WELIREG
- No debe tomar WELIREG si está embarazada.

### **Anticoncepción en mujeres y hombres**

#### *Mujeres*

Si es una mujer que puede quedar embarazada:

- Los métodos anticonceptivos que contienen hormonas (tales como las píldoras anticonceptivas, las inyecciones, o los parches del sistema transdérmico) pueden no tener un funcionamiento óptimo durante el tratamiento con WELIREG. Debe usar una forma eficaz de control de la natalidad que no sea hormonal (anticoncepción) o indicar a su pareja masculina que use un condón durante el tratamiento con WELIREG y durante 1 semana después de su última dosis.

Hable con su médico o farmacéutico sobre los métodos anticonceptivos que pueden ser adecuados para usted durante este tiempo.

Si queda embarazada mientras toma WELIREG, consulte a su médico de inmediato.

#### *Hombres*

WELIREG puede transmitirse al feto y dañarlo. Si es un hombre cuya pareja femenina podría quedar embarazada:

- Usted y su pareja deben usar métodos anticonceptivos eficaces mientras toman WELIREG.
- También hay que hacer esto durante al menos 1 semana después de su última dosis de WELIREG.

Si su pareja queda embarazada mientras toma WELIREG, consulte a su médico de inmediato.

Si es un hombre cuya pareja femenina está embarazada:



Utilice un método anticonceptivo de barrera durante el tratamiento con belzutifan y 1 semana después de la última dosis.

#### **Lactancia materna**

No amamante durante el tratamiento con WELIREG. No se sabe si WELIREG pasa a la leche materna; hay probabilidades de que dañe a su bebé.

No debe amamantar durante al menos 1 semana después de su última dosis de WELIREG.

#### **Fertilidad**

WELIREG puede afectar la fertilidad. Si planea tener un bebé con su pareja hable con el médico sobre la planificación familiar antes de tomar WELIREG.

#### **Manejo y uso de máquinas**

Puede sentirse mareado o cansado después de tomar WELIREG. Si esto ocurre, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas hasta que se deje de sentir mareado o cansado.

#### **WELIREG contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por comprimido recubierto; es decir, está esencialmente "exento de sodio".

### **3. Cómo tomar WELIREG**

Tome siempre este medicamento exactamente como se lo indicó su médico o farmacéutico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

#### **Cuánto tomar**

La dosis recomendada de WELIREG es de 120 mg (3 comprimidos de 40 mg):

- Tome la dosis prescrita 1 vez al día, a la misma hora todos los días.
- Su médico puede cambiar la dosis si es necesario.

#### **Cómo tomarlo**

Trague el comprimido entero - no lo rompa, triture ni mastique.

Puede tomar WELIREG con o sin alimentos.

#### **Si toma más WELIREG del que debería**

Si llega a tomar demasiados comprimidos, póngase en contacto con un médico u hospital para recibir indicaciones. Podría ser necesario un tratamiento médico.

**Ante una eventualidad de una sobredosis, 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.

#### Si olvida tomar WELIREG

Si olvida una dosis de WELIREG, tómela lo antes posible el mismo día. Tome su dosis habitual de WELIREG al día siguiente.

- Si vomita después de tomar WELIREG, no tome otro comprimido de WELIREG. Tome su dosis habitual de WELIREG al día siguiente.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas o vomitadas.

Si no está seguro de cómo tomar WELIREG, comuníquese con su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos secundarios

Al igual que todos otros medicamentos, WELIREG puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los padezcan.

##### Los posibles efectos secundarios son:

**Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- glóbulos rojos bajos (anemia)
- sensación de cansancio
- mareos
- dificultad para respirar
- malestar (náuseas)

Informe a su médico si nota alguno de los efectos secundarios mencionados anteriormente.

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- niveles anormalmente bajos de oxígeno en la sangre

##### Notificación de efectos secundarios

Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye posibles efectos secundarios no mencionados en este prospecto.

#### 5. Cómo almacenar WELIREG

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

No utilice este medicamento luego de la fecha de expiración que aparece en el frasco y en la caja luego de "VTO".

La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento si el empaque está dañado o muestra signos de manipulación.



No arroje ningún medicamento en aguas residuales o domiciliarias. Pregúntele a su farmacéutico como desechar medicamentos que ya no utiliza. Estas medidas ayudarán a proteger al medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de WELIREG

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.

### PRESENTACIONES

Cada frasco de WELIREG contiene 90 comprimidos recubiertos.

**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.**

*Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar el formulario que se encuentra en la página web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a **ANMAT Responde 0800-333-1234***

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XX.XXX

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 & Dhome 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](http://www.msd.com.ar)

Directora técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

**¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?**

Fecha de última revisión del prospecto: MMM/AAAA

**COPIA DE TRABAJO**



Advisory MU-MK6482-000019728-AR  
NAT/H/0087/0000 – May/2022



BALONAS Alejandro Hernan  
CUIL 20277293820



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

**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 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.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****Propiedades farmacodinámicas**Mecanismo de acción

El belzutifan es un inhibidor del factor inducible por hipoxia 2 alfa (HIF-2 $\alpha$ ). El HIF-2 $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$ . Tras la estabilización, el HIF-2 $\alpha$  se transloca al núcleo e interactúa con el factor inducible por hipoxia 1 beta (HIF-1 $\beta$ ) para formar un complejo transcripcional que regula la expresión de los otros genes, incluidos los genes asociados con la proliferación celular, la angiogénesis, y el crecimiento tumoral (incluidos CCND1, VEGFA, SLC2A1 [GLUT1], IGFBP3, TGF $\alpha$ , AXL, CXCR4, IL6). El belzutifan se une al HIF-2 $\alpha$ , y en condiciones de hipoxia o de deterioro de la función de la proteína VHL, el belzutifan bloquea la interacción HIF-2 $\alpha$ -HIF-1 $\beta$ , lo que da lugar a una reducción de la transcripción y la expresión de los genes diana de HIF-2 $\alpha$ . *In vivo*, el belzutifan demostró una actividad antitumoral en modelos de xenoinjerto de carcinoma de células renales en ratón.

Efectos farmacodinámicos

Los efectos farmacodinámicos del belzutifan se evaluaron en pacientes con RCC asociado a la enfermedad de VHL (Estudio-004) y en pacientes con tumores sólidos avanzados no asociados a la enfermedad de VHL (Estudio-001). Se monitorearon los niveles circulantes en plasma de eritropoyetina (EPO) en los pacientes como marcador farmacodinámico de la inhibición de HIF-2 $\alpha$ . El tratamiento con belzutifan dio lugar a reducciones de la EPO en todos

los niveles de dosis. Se observó que las reducciones de la EPO dependían de la dosis/exposición y mostraban un efecto de meseta en la reducción en las exposiciones alcanzadas con dosis superiores a 120 mg una vez al día. En los pacientes con RCC asociado a la enfermedad de VHL que recibieron 120 mg una vez al día de belzutifan, la supresión máxima de la EPO se produjo a las 2 semanas de tratamiento (disminución porcentual media con respecto al valor inicial de aproximadamente el 60 %). Los niveles medios de la EPO volvieron gradualmente a los valores iniciales tras 12 semanas de tratamiento.

#### Farmacogenómica

El belzutifan se metaboliza principalmente mediante UGT2B17 y CYP2C19. La actividad de estas enzimas varía entre los individuos que portan diferentes variantes genéticas, lo que puede afectar a las concentraciones de belzutifan. Los metabolizadores deficientes son individuos que se consideran que no tienen actividad enzimática. Aproximadamente el 15% de los individuos caucásicos, el 11% de los latinos, el 6% de los afroamericanos, el 38% de los asiáticos del sur, y el 70% de los asiáticos del este son metabolizadores deficientes de UGT2B17. Aproximadamente el 2% de los individuos caucásicos, el 1% de los latinos, el 5% de los afroamericanos, el 8% de los asiáticos del sur, y el 13% de los asiáticos del este son metabolizadores deficientes de CYP2C19. Aproximadamente el 0,3% de los individuos caucásicos, el 0,1% de los latinos, el 0,3% de los afroamericanos, el 3% de los asiáticos del sur, y el 9% de los asiáticos del este son metabolizadores deficientes duales de UGT2B17 y CYP2C19.

Se evaluó el impacto de los metabolizadores deficientes de CYP2C19 y UGT2B17 en la exposición al belzutifan en un análisis de la PK poblacional. Según el análisis, se prevé que los pacientes con RCC asociado a la enfermedad de VHL que son metabolizadores deficientes de UGT2B17, CYP2C19, o duales de UGT2B17 y CYP2C19, tengan una exposición 1,5, 1,6 o 2,3 veces mayor ( $AUC_{0-24}$  en estado estacionario), respectivamente, en comparación con un paciente típico de referencia (metabolizador intermedio de UGT2B17, metabolizador no deficiente de CYP2C19) para la dosis recomendada. No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función de los análisis de exposición-respuesta para la eficacia, la seguridad y el perfil de riesgo-beneficio.

#### **Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética del belzutifan es similar en sujetos sanos y en pacientes con tumores sólidos incluido el RCC avanzado. Según un análisis de modelo de la PK poblacional, se prevé que la media geométrica en estado estacionario (GCV%) para la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{0-24 h}$  de 120 mg una vez al día en pacientes con RCC asociado a la enfermedad de VHL sea de 1,4  $\mu\text{g/mL}$  (39,8%) y 16,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  (52,3 %), respectivamente. El estado estacionario se alcanza después de aproximadamente 3 días de administración de la dosis una vez al día con belzutifan.

#### Absorción

Tras la administración oral de una dosis única de 120 mg de belzutifan, las concentraciones plasmáticas máximas (mediana del  $T_{m\acute{a}x}$ ) del belzutifan se produjeron 1,5 horas después de la dosis.

#### *Efecto de la comida*

Una comida rica en grasas y calorías retrasó el pico de concentración del belzutifan por aproximadamente 2 horas, pero no tuvo ningún efecto sobre la exposición ( $AUC$ ). Hubo una modesta disminución de la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 35% luego

del consumo de una comida rica en grasas y calorías, pero no fue clínicamente significativa. Por lo tanto, el belzutifan puede tomarse sin tener en cuenta la comida.

#### Distribución

El volumen medio de distribución aparente en estado estacionario del belzutifan tras una dosis oral es de 130 L. La unión a proteínas plasmáticas del belzutifan es del 45%. La proporción entre la concentración sangre/plasma del belzutifan es de 0,88.

#### Eliminación

La depuración aparente media del belzutifan es de 7,3 L/h y la semivida de eliminación es de 14 horas.

#### Metabolismo

Las principales vías metabólicas del belzutifan son la glucuronidación catalizada por UGT2B17 y la oxidación catalizada por CYP2C19. Tanto el UGT2B17 como el CYP2C19 presentan polimorfismos genéticos (consulte la sección Propiedades farmacodinámicas).

#### Linealidad

La  $C_{máx}$  y el AUC plasmáticos aumentaron de forma proporcional a la dosis hasta alcanzar la dosis recomendada de belzutifan.

#### Poblaciones Especiales

##### *Insuficiencia renal*

No se observó un aumento relevante de la exposición (AUC) en los sujetos con insuficiencia renal leve o moderada. La insuficiencia renal (evaluada por el eGFR) no se identificó como una covariable significativa en el análisis de farmacocinética poblacional. La farmacocinética del belzutifan no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa (consulte las secciones Posología y forma de administración, y Propiedades farmacocinéticas).

##### *Insuficiencia hepática*

No se observó un aumento relevante de la exposición (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática leve (utilizando el índice NCI) según el análisis de farmacocinética poblacional. La farmacocinética del belzutifan no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (consulte las secciones Posología y forma de administración, y Propiedades farmacocinéticas).

##### *Metabolizadores deficientes duales de UGT2B17 y CYP2C19*

Los pacientes que son metabolizadores deficientes duales de UGT2B17 y CYP2C19 tienen una mayor exposición al belzutifan, lo que puede aumentar la incidencia y severidad de las reacciones adversas del belzutifan y deben ser monitoreados estrechamente (consulte las secciones Advertencias especiales y precauciones para la administración, Reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas).



#### *Efectos de la edad, el sexo, la etnia, la raza, y el peso corporal*

Según un análisis de farmacocinética poblacional, la edad, el sexo, la etnia, la raza y el peso corporal no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del belzutifan. Es posible que existan diferencias potenciales en la exposición entre razas debido a las diferentes frecuencias de las enzimas metabolizadoras (consulte la sección Propiedades farmacodinámicas).

#### Población pediátrica

No se han llevado a cabo estudios con belzutifan en pacientes pediátricos.

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

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

#### Posología

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.

#### *Dosis omitida*

Si se omite una dosis de WELIREG, puede tomarse lo antes posible dentro del mismo día. La dosis diaria habitual debe reanudarse al día siguiente. No deben tomarse 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. La siguiente dosis debe tomarse al día siguiente.

#### *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**

<b>Reacciones adversas</b>	<b>Severidad*</b>	<b>Modificación de la dosis</b>
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"> <li>Suspender hasta que se resuelva a <math>\leq</math> Grado 2 (Hb <math>\geq</math>8 g/dL).</li> <li>Reanudar a una dosis reducida (reducir 40 mg) o suspender según la severidad y la persistencia de la anemia.</li> </ul>
	Grado 4: Potencialmente mortal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender hasta que se resuelva a <math>\leq</math> Grado 2 (Hb <math>\geq</math>8 g/dL).</li> </ul>

Reacciones adversas	Severidad*	Modificación de la dosis
	intervención urgente indicada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reanudar a una dosis reducida (reducir 40 mg) o suspender de forma permanente.</li> </ul>
Hipoxia (consulte la sección Advertencias especiales y precauciones para la administración)	Grado 2: Disminución de la saturación de oxígeno con el ejercicio (p. ej., oxímetro de pulso <88 %), oxigenoterapia suplementaria intermitente	<ul style="list-style-type: none"> <li>Considere suspender la administración hasta que se resuelva.</li> <li>Reanudar con la misma dosis o con una dosis reducida según la severidad de la hipoxia.</li> </ul>
	Grado 3: Disminución de la saturación de oxígeno en reposo (p. ej., oxímetro de pulso <88% o PaO <sub>2</sub> ≤55 mm Hg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender hasta que se resuelva a ≤ Grado 2.</li> <li>Reanudar a una dosis reducida (reducir 40 mg) o suspender según la severidad y la persistencia de la hipoxia.</li> </ul>
	Grado 4: Potencialmente mortal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender de forma permanente.</li> </ul>
Otras reacciones adversas (consulte la sección Reacciones adversas)	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de la dosis hasta que se resuelva a ≤ Grado 2.</li> <li>Considere reanudar a una dosis reducida (reducir 40 mg).</li> <li>Suspender de forma permanente en caso de recurrencia del Grado 3.</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender de forma permanente.</li> </ul>

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

#### Poblaciones Especiales

##### *Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)*

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. Se dispone de datos limitados sobre la administración de WELIREG en pacientes de 65 años o más (consulte las secciones Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas).



#### *Insuficiencia renal*

No se recomienda ajustar la dosis de WELIREG en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (eGFR  $\geq 30$  mL/minuto/1,73 m<sup>2</sup>). WELIREG no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa (consulte la sección Propiedades farmacocinéticas).

#### *Insuficiencia hepática*

No se recomienda ajustar la dosis de WELIREG en pacientes con insuficiencia hepática leve. WELIREG no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (consulte la sección Propiedades farmacocinéticas).

#### *Población pediátrica*

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de WELIREG en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

#### Forma de administración

WELIREG es para administración oral.

Debe tragarse entero y puede tomarse con o sin alimentos.

### **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

La anemia se produjo con mucha frecuencia en los pacientes que recibieron WELIREG (consulte la sección Reacciones adversas). Los pacientes deben ser monitoreados para detectar la anemia antes de iniciar el tratamiento con belzutifan y periódicamente a lo largo de este, con un monitoreo más frecuente durante los primeros 6 meses de tratamiento (consulte la sección Propiedades farmacodinámicas). En el caso de los pacientes que desarrollen anemia de Grado 3 (Hb < 8 g/dL), se debe suspender la administración del belzutifan y los pacientes deben ser tratados según la práctica médica habitual, incluida la administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA) hasta que se resuelva a  $\leq$  Grado 2 (Hb  $\geq 8$  g/dL). En caso de anemia recurrente de Grado 3, debe suspenderse la administración del belzutifan. En el caso de pacientes que desarrollen anemia de Grado 4, la dosis de belzutifan debe reducirse o suspenderse de forma permanente (consulte la sección Posología y forma de administración)

#### Hipoxia

Belzutifan puede causar una hipoxia severa que puede requerir la interrupción del tratamiento, oxigenoterapia suplementaria u hospitalización (consulte la sección Posología y forma de administración).

Se debe monitorear la saturación de oxígeno de los pacientes con oximetría de pulso antes de iniciar el tratamiento con belzutifan y periódicamente durante este, con un monitoreo más frecuente durante los primeros 6 meses de

tratamiento (consulte la sección Propiedades farmacodinámicas). Ante el riesgo de hipoxia, se recomienda dejar de fumar.

En caso de hipoxia de Grado 2, debe considerarse la posibilidad de proporcionar oxigenoterapia suplementaria y continuar o suspender el tratamiento. Si se suspende, se debe reanudar el tratamiento con una dosis de belzutifan reducida. En el caso de los pacientes con hipoxia de Grado 3, se debe suspender el belzutifan, tratar la hipoxia, y considerar la reducción de la dosis. Si la hipoxia de Grado 3 sigue siendo recurrente, debe suspenderse el tratamiento. En caso de hipoxia de Grado 4, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente (consulte la sección Posología y forma de administración).

#### Toxicidad embriofetal

En función de los hallazgos en animales, el belzutifan puede causar daño fetal, incluso la pérdida del feto, en humanos. En un estudio con ratas, el belzutifan causó toxicidad embriofetal cuando se administró durante el período de organogénesis con exposiciones maternas que fueron inferiores a las exposiciones en humanos a la dosis recomendada de 120 mg diarios (consulte la sección Datos preclínicos de seguridad).

Se debe aconsejar a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos no hormonales altamente eficaces durante el tratamiento con belzutifan y durante 1 semana después de la última dosis, ya que el belzutifan puede causar que algunos anticonceptivos hormonales sean ineficaces (consulte las secciones Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción, y Fertilidad, embarazo y lactancia). Aconsejar a los pacientes masculinos y a sus parejas femeninas con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con belzutifan y durante 1 semana después de la última dosis (consulte la sección Fertilidad, embarazo y lactancia). Aconsejar a los pacientes masculinos con parejas femeninas embarazadas que utilicen un método anticonceptivo de barrera durante el tratamiento con belzutifan y 1 semana después de la última dosis.

#### Información sobre algunos de los ingredientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosificación, es decir, esencialmente "sin sodio".

### **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

Los estudios *in vitro* y farmacogenómicos indican que el belzutifan es metabolizado por el UGT2B17 y por el CYP2C19.

#### Efectos del belzutifan en otros medicamentos

La administración conjunta de WELIREG con sustratos del CYP3A4, incluidos los anticonceptivos hormonales, disminuye las concentraciones de los sustratos del CYP3A (consulte la sección Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas), lo que puede reducir la eficacia de estos sustratos. La magnitud de esta reducción puede ser más pronunciada en pacientes que son metabolizadores deficientes duales de UGT2B17 y CYP2C19 (consulte la sección Propiedades farmacodinámicas).

Evite la administración conjunta del belzutifan con sustratos sensibles del CYP3A4, para los que una mínima disminución de la concentración puede causar a insuficiencias terapéuticas del sustrato. Si no se puede evitar la administración conjunta, aumente la dosis del sustrato sensible de CYP3A4 de acuerdo con el resumen de características del producto.

La administración conjunta de WELIREG con anticonceptivos hormonales puede dar lugar a una insuficiencia anticonceptiva o a un aumento de las hemorragias intercurrentes.

#### Efectos de otros medicamentos sobre el belzutifan

La administración conjunta del belzutifan con inhibidores de UGT2B17 o CYP2C19 aumenta la exposición plasmática del belzutifan, lo que puede aumentar la incidencia y la severidad de las reacciones adversas del belzutifan. Monitoree la anemia y la hipoxia, y reduzca la dosis de belzutifan según lo recomendado.

### **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

#### Embarazo

No hay datos sobre la administración del belzutifan en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (consulte la sección Datos preclínicos de seguridad). No se recomienda la administración del belzutifan durante el embarazo y en mujeres con capacidad reproductiva que no utilicen métodos anticonceptivos.

#### Lactancia materna

Se desconoce si el belzutifan o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No puede descartarse un riesgo para los recién nacidos/lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con belzutifan y durante 1 semana después de la última dosis.

#### Mujeres con capacidad reproductiva, anticoncepción en hombres y mujeres

##### *Prueba de embarazo*

El estado de embarazo de las mujeres con capacidad reproductiva debe verificarse antes de iniciar el tratamiento con belzutifan.

##### *Anticoncepción*

El belzutifan puede causar daño embriofetal, incluida la pérdida del feto, cuando se administra a una mujer embarazada (consulte las secciones Advertencias especiales y precauciones para la administración, y Datos preclínicos de seguridad).

##### *Mujeres*

Se debe aconsejar a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con belzutifan y durante al menos 1 semana después de la última dosis. La administración del belzutifan puede reducir la eficacia de los métodos anticonceptivos hormonales. Se debe aconsejar a las pacientes que utilizan anticonceptivos hormonales que utilicen un método anticonceptivo no hormonal alternativo o que su pareja

masculina utilice preservativo durante el tratamiento con belzutifan (consulte la sección Advertencias especiales y precauciones para la administración).

#### *Hombres*

Aconsejar a los pacientes masculinos y a sus parejas femeninas con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento del hombre con belzutifan y al menos durante 1 semana después de la última dosis (consulte la sección Advertencias especiales y precauciones para la administración). Aconseje a los pacientes masculinos con parejas femeninas embarazadas que utilicen un método anticonceptivo de barrera durante el tratamiento con belzutifan y 1 semana después de la última dosis.

#### Fertilidad

En función de los hallazgos en animales, el belzutifan puede perjudicar la fertilidad en hombres y mujeres con capacidad reproductiva (consulte la sección Datos preclínicos de seguridad). Advierta a los pacientes de este riesgo potencial. Se desconoce la reversibilidad del efecto sobre la fertilidad. La planificación familiar debe ser analizada con los pacientes según corresponda.

### **DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

#### Carcinogenicidad

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

#### Genotoxicidad

El belzutifan no fue genotóxico en ensayos de mutagénesis bacteriana y de micronúcleos *in vitro*, ni en un ensayo de micronúcleos en ratas *in vivo*.

#### Toxicidad reproductiva

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad para el belzutifan. En el estudio de toxicidad de dosis repetidas de 3 meses en ratas, se observó atrofia/degeneración testicular irreversible a exposiciones inferiores a la exposición humana a la dosis recomendada de 120 mg diarios. No hubo hallazgos en los órganos reproductores femeninos en los estudios de toxicidad de 3 meses en ratas o perros.

#### Desarrollo

En un estudio de desarrollo embrionario en ratas, la administración del belzutifan durante la organogénesis causó una letalidad embrionaria de hasta el 100 %, una reducción del peso corporal del feto, y anomalías en el esqueleto del feto con exposiciones similares o inferiores a la exposición humana a la dosis recomendada de 120 mg diarios. En función de la letalidad embrionaria observada en ratas tratadas con belzutifan, no se llevó a cabo un estudio de toxicidad de desarrollo prenatal y postnatal.

#### Toxicidad aguda

No se han llevado a cabo estudios formales de toxicidad aguda. Sin embargo, se evaluó la toxicidad tras una dosis única a partir de los estudios de toxicidad oral de dosis repetidas en ratas (de 2 a 200 mg/kg/día) y perros (de 1 a 30 mg/kg/día). En estos estudios no se observaron toxicidades agudas.

#### Toxicología crónica

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad con dosis orales repetidas en ratas y perros de hasta 3 meses de duración. Se observaron disminuciones reversibles de los parámetros de los glóbulos rojos en ratas y perros con exposiciones inferiores a la exposición humana a la dosis recomendada de 120 mg diarios. El belzutifan causó atrofia/degeneración testicular irreversible y oligospermia en ratas con exposiciones inferiores a la exposición humana a la dosis recomendada de 120 mg diarios. No se observó toxicidad testicular en perros hasta con una exposición similar a la humana a la dosis recomendada de 120 mg diarios.

#### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

El belzutifan puede tener una influencia insignificante en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Luego de la administración del belzutifan, pueden producirse mareos y fatiga (consulte la sección Reacciones Adversas).

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

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad del belzutifan 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 belzutifan fue de 28,9 meses (rango: de 1,9 a 37,5).

Las reacciones adversas más frecuentes con belzutifan fueron anemia (90%), fatiga (71%), mareos (44%) y náuseas (36%).

Las reacciones adversas de Grado 3 o Grado 4 más frecuentes fueron anemia (10%), y fatiga (5%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 5% de los pacientes que recibieron belzutifan, incluidas anemia, disnea e hipoxia (1 paciente cada una).

La interrupción de la dosis de belzutifan debido a reacciones adversas se produjo en aproximadamente el 23% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción de la dosis de belzutifan fueron fatiga (13,1%), náuseas (8,2%), y anemia (4,9%).

La reducción de la dosis de belzutifan debido a reacciones adversas se produjo en aproximadamente el 11,5% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a una reducción de la dosis de belzutifan fueron la fatiga (8,2%), la anemia, y la hipoxia (un paciente cada una, 1,6%).

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos del belzutifan se enumeran en la siguiente tabla según la clasificación por órganos y sistemas MedDRA y según la frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuente

( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raro ( $< 1/10.000$ ).

**Tabla 2: Reacciones adversas al fármaco para WELIREG 120 mg una vez al día**

Reacción adversa al fármaco	Todos los grados	Grado 3-4
<b>Trastornos sanguíneos y linfáticos</b>		
Anemia	Muy frecuente	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Mareos	Muy frecuente	Muy raro
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Disnea	Muy frecuente	Frecuente
Hipoxia	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náuseas	Muy frecuente	Muy raro
<b>Trastornos generales y trastornos del lugar de administración</b>		
Fatiga	Muy frecuente	Frecuente

La seguridad del belzutifan también se evaluó en un estudio clínico de fase 1 (Estudio-001), en 58 pacientes con tumores sólidos avanzados no asociados a la enfermedad de VHL, tratados con belzutifan 120 mg una vez al día. Los pacientes del Estudio-001 difirieron de los pacientes con RCC asociado a VHL (Estudio-004). Los pacientes del Estudio-001 eran mayores (mediana: 62,5 años; rango: de 39 a 75 frente a 41,0 años; rango: de 19 a 66), tenían peor estado de desempeño en la escala del ECOG (PS 1: 63,8% en el Estudio-001 frente al 16,4% en el Estudio-004), tenían enfermedad metastásica, habían recibido terapias sistémicas previas, tenían más comorbilidades, y tenían niveles iniciales de hemoglobina más bajos al inicio del tratamiento (mediana: 119; rango: de 89 a 173 frente a 140; rango: de 91 a 171). El Estudio-001 tuvo una mediana de duración de exposición al belzutifan de 25,4 semanas (rango: de 1,1 a 145,9 semanas). Las reacciones adversas con belzutifan en el Estudio-001 fueron anemia (76%), fatiga (71%), disnea (47%), náuseas (35%), hipoxia (29%) y mareos (22%). Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción de la dosis de belzutifan fueron hipoxia (10,3%), anemia (8,6%), disnea (5,2%), fatiga (1,7%) y náuseas (1,7%). Las reacciones adversas que dieron lugar a la reducción de la dosis de belzutifan fueron hipoxia (3,4%), náuseas (1,7%) y fatiga (1,7%). Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción fueron hipoxia (3,4%) y fatiga (1,7%).

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Anemia por disminución de la eritropoyetina (consulte la sección Advertencias especiales y precauciones para la administración)

En el Estudio-004, se informó anemia en el 90,2 % de todos los pacientes, con anemia de Grado 3 en el 9,8%. La mediana del tiempo hasta la aparición de los eventos de anemia de todos los grados fue de 31 días (rango: 1 día a



8,38 meses). La mayoría de las anemias se produjeron en los 3 primeros meses de inicio del tratamiento y no fueron progresivas. Tres (4,9 %) participantes tuvieron eventos de anemia que causaron la interrupción del fármaco del estudio y 1 participante (1,6 %) tuvo una reducción de la dosis debido a la anemia. Ningún participante interrumpió el tratamiento debido a la anemia. De los 13 pacientes que fueron tratados con un ESA, 4 recibieron tratamiento tanto con un ESA como con transfusiones de sangre, mientras que 9 recibieron tratamiento solamente con un ESA. Los pacientes recibieron un ESA en función de los niveles de hemoglobina y del criterio del médico (consulte la sección Propiedades farmacodinámicas). Se informó que la anemia se había resuelto en 13 (21,3%) de los participantes y que se estaba resolviendo o no se había resuelto aún en 40 (65,6%) participantes.

En otro estudio clínico (Estudio-001) para el tratamiento de tumores sólidos avanzados no asociados a la enfermedad de VHL con la misma dosis de belzutifan, se informó anemia en 44 pacientes (75,9%) con anemia de Grado 3 en 16 pacientes (27,6%).

#### Hipoxia (consulte la sección Advertencias especiales y precauciones para la administración)

En el Estudio-004, se produjo hipoxia de Grado 3 en 1 paciente (1,6%). Este caso de hipoxia se produjo a los 2 meses del inicio del tratamiento en un paciente con enfermedad pulmonar restrictiva no diagnosticada previamente y que era asintomático. Este paciente no recibió oxigenoterapia y se trató con una reducción de la dosis a 80 mg una vez al día sin que se produjera una recurrencia de la hipoxia. En otro estudio clínico (Estudio-001) para el tratamiento de tumores sólidos avanzados no asociados a la enfermedad de VHL con la misma dosis de belzutifan, se produjo hipoxia en 17 pacientes (29,3%), con hipoxia de Grado 3 en 9 pacientes (15,5%).

## **ESTUDIOS CLÍNICOS**

### Eficacia clínica

La eficacia del belzutifan se investigó en el Estudio-004, un estudio clínico abierto de fase 2 en 61 pacientes con enfermedad de VHL confirmada, según una alteración germinal del VHL, que tenían al menos un tumor sólido medible (según la definición de RECIST v1.1) localizado en el riñón y que no requerían cirugía inmediata. Los pacientes enrolados tenían otros tumores asociados a la enfermedad de VHL, incluidos hemangioblastomas del SNC y pNET, identificados por su aspecto radiológico. El estudio excluyó a los pacientes que presentaban cualquier evidencia de enfermedad metastásica, ya sea de RCC o de otros tumores asociados a la enfermedad de VHL. Otros criterios de exclusión fueron la necesidad inmediata de una intervención quirúrgica para el tratamiento del tumor, cualquier procedimiento quirúrgico importante llevado a cabo en las 4 semanas anteriores al enrolamiento en el estudio, cualquier evento cardiovascular importante en los 6 meses anteriores a la administración del fármaco del estudio, o tratamientos sistémicos anteriores para el RCC asociado a la enfermedad de VHL. Los pacientes fueron supervisados para detectar anemia e hipoxia antes de iniciar el tratamiento con belzutifan, y luego cada 2 semanas durante el primer mes, mensualmente durante los siguientes 5 meses, y luego cada 3 meses a lo largo del tratamiento.

Las características de la población del estudio fueron: una mediana de edad de 41 años (rango de 19 a 66 años), un 3,3% de 65 años o más; un 52,5% de hombres; un 90,2% de blancos; y un 82,0% tenía un PS en la escala de ECOG de 0 y un 16,4% un PS de 1. El 77% de los pacientes tenían procedimientos quirúrgicos previos del RCC que incluían procedimientos ablativos, nefrectomía parcial y nefrectomía radical.

La mediana de diámetro de las lesiones diana del RCC según el comité central de revisión independiente (IRC) fue de 2,2 cm (rango de 1 a 6,1). La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico radiográfico inicial de los tumores de RCC asociados a la enfermedad de VHL que llevó al enrolamiento en el Estudio-004 hasta el momento del tratamiento con WELIREG fue de 17,9 meses (rango de 2,8 a 96,7).

Los pacientes recibieron belzutifan a una dosis de 120 mg una vez al día. Los pacientes fueron evaluados radiológicamente aproximadamente 12 semanas después del inicio del tratamiento y cada 12 semanas a partir de entonces. El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. No se ha evaluado el efecto de la administración intermitente ni de las interrupciones prolongadas del tratamiento con belzutifan.

El criterio primario de valoración de la eficacia para el tratamiento del RCC asociado a la enfermedad de VHL fue la tasa de respuesta global (ORR) medida por la evaluación radiológica mediante RECIST v1.1 según la evaluación del IRC. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia incluyeron la duración de la respuesta (DOR), la tasa de control de la enfermedad (DCR), la sobrevida libre de progresión (PFS), el tiempo hasta la respuesta (TTR) y el tiempo hasta la cirugía (TTS).

En la Tabla 3, se resumen los resultados de eficacia de los tumores de RCC asociados a la enfermedad de VHL en el Estudio-004 con una mediana de tiempo de seguimiento de 29,2 meses (rango de 4,2 a 37,5). La mediana de duración de la exposición fue de 28,9 meses (rango de 1,9 a 37,5).

**Tabla 3: Resultados de eficacia en tumores de RCC asociados a la enfermedad VHL en el Estudio-004**

<b>Criterio de valoración</b>	<b>Belzutifan 120 mg por día n=61</b>
<b>Tasa de respuesta global</b>	
ORR* (IC del 95 %)	59,0 % (45,7; 71,4)
Respuesta completa	3,3%
Respuesta parcial	55,7%
Enfermedad estable	39,3%
Tasa de control de la enfermedad <sup>†</sup>	98,4%
<b>Duración de la respuesta<sup>‡</sup></b>	
Mediana en semanas (rango)	No alcanzado (36,1+; 119,9+)
% (n) con duración ≥ 18 meses	95,0% (19)
<b>Tiempo hasta la respuesta</b>	
Mediana en semanas (rango)	46,7 (11,6; 96,6)
<b>Tiempo hasta la cirugía</b>	
Mediana en semanas (IC del 95 %)	No alcanzado (NE, NE)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>	

Mediana en semanas (IC del 95 %)	Mediana no estimada <sup>§</sup>
Tasa de PFS de 24 meses	94,6%

\* Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas

† Según la mejor respuesta de enfermedad estable o con mejoría

‡ Según las estimaciones de Kaplan-Meier

§ No se pudo estimar una mediana confiable debido al número de eventos de progresión (n=7) y a un evento de progresión que ocurrió durante los últimos momentos de evaluación cuando solamente 1 paciente estaba en riesgo.

NE = No se puede estimar

Durante este período de tratamiento, dos de 61 (3,3 %) pacientes requirieron un procedimiento de reducción del tumor de RCC. A modo de comparación, en un estudio retrospectivo de la evolución natural de los pacientes de VHL con RCC, el 28,7% de los pacientes tuvieron su primer procedimiento de reducción del tumor dentro de los 24 meses de seguimiento.

Las tasas de respuesta objetiva se dieron en otros tumores asociados a enfermedades de VHL: 38% de hemangioblastomas del SNC (IC del 95%: 24,7, 52,8; 19 de 50 pacientes), y 90 % para los tumores neuroendocrinos pancreáticos (IC del 95 %: 68,3, 98,8; 18 de 20 pacientes).

### SOBREDOSIS

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de belzutifan. En caso de sospecha de sobredosis, suspenda la administración del belzutifan e inicie tratamiento sintomático. La dosis más alta de belzutifan estudiada clínicamente fue de 240 mg diarios (120 mg dos veces al día o 240 mg una vez al día). Las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron más de 120 mg una vez al día fueron, en general, similares a las observadas con otras dosis, excepto la hipoxia de Grado 3 observada con 120 mg dos veces al día y la trombocitopenia de Grado 4 observada con 240 mg una vez al día.

**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° XX.XXX

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 & Dhome 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](http://www.msd.com.ar)

Directora técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

**Última revisión ANMAT:** .....

Advisory MU-MK6482-000019728-AR

NAT/H/0087/0000 – May/2022



BALONAS Alejandro Hernan  
CUIL 20277293820



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

Buenos Aires, 6 DE SEPTIEMBRE DE 2023.-

**DISPOSICIÓN N° 7105**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59933**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Titular de especialidad medicinal: MERCK SHARP & DOHME LLC

Representante en el país: MSD ARGENTINA S.R.L.

N° de Legajo de la empresa: 6404

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: WELIREG

Nombre Genérico (IFA/s): BELZUTIFAN

Concentración: 40 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
BELZUTIFAN 40 mg

<b>Excipiente (s)</b>
HIPROMELOSA ACETATO SUCCINATO 120 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 175 mg NÚCLEO 1
MANITOL 145 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 15 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 1,25 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,75 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 6 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 3,3 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 3350 3,03 mg CUBIERTA 1
TALCO 2,22 mg CUBIERTA 1
INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA 0,45 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA PP Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS + DESECANTE

Contenido por envase primario: 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: CADA FRASCO CONTIENE 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 90

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX74

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

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: 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.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
MSD INTERNATIONAL GMBH T/A MSD IRELAND (BALLYDINE)	KILSHEELAN	CLONMEL, CO. TIPPERARY, E91 V091	IRLANDA (IRLANDA)

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
MERCK SHARP & DHOME B.V.	WAARDERWEG 39	HAARLEM, 2031 BN	HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

##### c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
MERCK SHARP & DHOME B.V.	WAARDERWEG 39	HAARLEM, 2031 BN	HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

**d)Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
MSD ARGENTINA S.R.L	9248/21	CALLE 9 S/N, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, RUTA 8, KM 60	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: IRLANDA (IRLANDA)

País de origen: IRLANDA (IRLANDA)

País de procedencia del producto: HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000781-22-8


 LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932