

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

WELIREG 40 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de belzutifano.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).
Comprimido azul, oval, com aproximadamente 13 x 8 mm, gravado com a marcação “177” num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma de células renais (CCR)

WELIREG é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com carcinoma de células renais avançado com histologia de células claras que progrediu após duas ou mais linhas de tratamento que incluíram um inibidor do PD-(L)1 e pelo menos duas terapêuticas dirigidas ao VEGF.

Tumores associados a doença de von Hippel-Lindau (VHL)

WELIREG é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com doença de von Hippel-Lindau que necessitam de terapêutica para patologia associada como carcinoma de células renais (CCR) localizado, hemangioblastomas do sistema nervoso central (SNC) ou tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEp) e para as quais procedimentos localizados são inadequados.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica tem de ser iniciada e supervisionada por médicos especialistas com experiência no tratamento do cancro.

Posologia

A dose recomendada de WELIREG é 120 mg de belzutifano (três comprimidos de 40 mg) administrados uma vez por dia, à mesma hora todos os dias.

O tratamento deve continuar até ocorrer progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Esquecimento de uma dose

Em caso de esquecimento de uma dose de WELIREG, a dose pode ser tomada assim que possível no mesmo dia. A dose diária normal deve ser retomada no dia seguinte. Não se devem tomar comprimidos extra para compensar a dose esquecida.

Se ocorrer vômito em qualquer altura após a toma de WELIREG, não deve ser tomada outra dose. A próxima dose deve ser tomada no dia seguinte.

Alterações da dose

São resumidas na Tabela 1 as alterações da dose de WELIREG para reações adversas.

Tabela 1: Alterações da dose recomendadas

Reações adversas	Gravidade*	Alteração da dose
Anemia (ver secção 4.4)	Grau 3 (hemoglobina < 8 g/dl; < 4,9 mmol/l; < 80 g/l; indicada transfusão)	<ul style="list-style-type: none"> Suspender até resolução para \leq grau 2 Retomar na mesma dose ou com dose reduzida (reduzir 40 mg); considerar descontinuação dependendo da gravidade e persistência da anemia
	Grau 4 (consequências potencialmente fatais ou indicada intervenção urgente)	<ul style="list-style-type: none"> Suspender até resolução para \leq grau 2 Retomar com dose reduzida (reduzir 40 mg) ou descontinuar permanentemente após recorrência de grau 4
Hipoxia (ver secção 4.4)	Grau 3 assintomática (saturação de oxigénio diminuída em repouso (ex. oxímetro de pulso < 88% ou Pa O ₂ \leq 55 mm Hg))	<ul style="list-style-type: none"> Opção de continuar ou suspender até resolução para \leq grau 2 Retomar com dose reduzida (reduzir 40 mg) ou descontinuar dependendo da gravidade e persistência da hipoxia
	Grau 3 sintomática (saturação de oxigénio diminuída em repouso (ex. oxímetro de pulso < 88% ou Pa O ₂ \leq 55 mm Hg))	<ul style="list-style-type: none"> Suspender até resolução para \leq grau 2 Retomar com dose reduzida (reduzir 40 mg) ou descontinuar dependendo da gravidade e persistência da hipoxia
	Grau 4 (compromisso das vias respiratórias potencialmente fatal; necessária intervenção urgente (ex. traqueotomia ou entubação))	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar permanentemente
Outras reações adversas (ver secção 4.8)	Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> Suspender a toma até resolução para \leq grau 2 Considerar retomar com

Reações adversas	Gravidade*	Alteração da dose
		dose reduzida (reduzir 40 mg) dependendo da gravidade e persistência <ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente após recorrência de grau 3
	Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente

*Com base nos *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE), versão 5.0

Populações especiais

Idosos

Não é recomendado ajuste posológico em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é recomendado ajuste posológico em doentes com compromisso renal incluindo doença renal terminal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total \leq limite superior do normal (LSN) e aspartato aminotransferase (AST) $>$ LSN ou bilirrubina total $>$ 1 a 1,5 x LSN e AST de qualquer valor) ou moderado (bilirrubina total dentro do intervalo de $>$ 1,5 x LSN e \leq 3 x LSN e AST de qualquer valor ou Child-Pugh B). O belzutifano não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas (ver secção 5.1). Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

WELIREG é para administração por via oral.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e podem ser tomados com ou sem alimentos. Os comprimidos não devem ser divididos, esmagados ou mastigados uma vez que não se sabe se impacta a absorção de belzutifano.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez em doentes com tumores associados a doença VHL (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Anemia

Foi notificada anemia em doentes a tomar belzutifano em estudos clínicos (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para anemia antes do início e periodicamente durante o tratamento com belzutifano. Nos doentes que desenvolvam anemia grau 3, o belzutifano deve ser suspenso e os doentes devem ser tratados de acordo com a prática clínica convencional, incluindo a administração de agente estimulante da eritropoiese (AEE) até resolução para \leq grau 2 (ver a informação de prescrição dos AEEs para mais informação). Para anemia recorrente de grau 3, o

belzutifano deve ser descontinuado. Nos doentes que desenvolvam anemia grau 4, o belzutifano deve ser suspenso e descontinuado permanentemente para anemia de grau 4 recorrente (ver secção 4.2).

Hipoxia

Foi notificada hipoxia em doentes a tomar belzutifano em estudos clínicos (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para saturação de oxigénio com oximetria de pulso antes do início e periodicamente durante o tratamento com belzutifano. Para hipoxia assintomática de grau 3, deve considerar-se fornecer oxigénio suplementar e continuar ou suspender o tratamento. Se suspenso, o belzutifano deve ser retomado com dose reduzida. Para doentes com hipoxia sintomática de grau 3, o belzutifano deve ser suspenso, deve tratar-se a hipoxia e o belzutifano deve ser retomado com dose reduzida. Se a hipoxia sintomática continuar a recorrer, o tratamento deve ser descontinuado. Para hipoxia grau 4, o tratamento deve ser descontinuado permanentemente (ver secção 4.2).

Toxicidade embriofetal: mulheres com potencial para engravidar

O belzutifano pode causar dano embriofetal em humanos, incluindo perda fetal (ver secções 4.6 e 5.3). As mulheres com potencial para engravidar devem fazer um teste de gravidez antes do início do tratamento com belzutifano.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com belzutifano e durante pelo menos 1 semana após a última dose devido ao risco potencial para o feto (ver secções 4.5 e 4.6).

Hemorragia do SNC em doentes com hemangioblastomas do SNC (HB-SNC) associados a doença VHL

Ocorreu hemorragia do SNC, incluindo situações fatais, em doentes com HB-SNC associados a doença VHL. Os médicos devem estar atentos a sintomas ou sinais de hemorragia do SNC em doentes com HB-SNC associados a doença VHL em tratamento com belzutifano.

Informação acerca dos excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Estudos *in vitro* e farmacogenómicos indicam que o belzutifano é metabolizado pelo UGT2B17 e pelo CYP2C19 e que o belzutifano induz o CYP3A4 de forma dependente da concentração.

Efeitos do belzutifano sobre outros medicamentos

A coadministração de belzutifano com substratos do CYP3A4, incluindo contraceptivos hormonais, diminui as concentrações dos substratos do CYP3A4, o que pode reduzir a eficácia destes substratos. A magnitude desta diminuição pode ser mais pronunciada em doentes que são metabolizadores fracos duplos de UGT2B17 e CYP2C19 (ver secção 5.2). Deve ser evitada a coadministração de belzutifano com substratos sensíveis do CYP3A4, para os quais uma pequena diminuição da concentração pode levar a falências terapêuticas do substrato. Se a coadministração não puder ser evitada, aumentar a dose do substrato sensível do CYP3A4 em concordância com o seu resumo das características do medicamento.

A coadministração de belzutifano com contraceptivos hormonais pode levar a falência contraceptiva (ver secções 4.4 e 4.6) ou a um aumento da hemorragia intercorrente. As doentes que utilizam contraceptivos hormonais devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo alternativo não hormonal ou a que o seu parceiro utilize preservativo durante o tratamento com belzutifano.

Num estudo clínico, a administração repetida de belzutifano 120 mg diário resultou numa redução de 40% na área sob a curva (AUC) de midazolam, um efeito consistente com um indutor fraco do CYP3A4. O belzutifano pode exibir indução moderada do CYP3A4 em doentes com exposições plasmáticas superiores ao belzutifano (ver secção 5.2).

Com base em dados *in vitro*, espera-se a inibição do MATE- 2K pelo belzutifano com exposições clinicamente relevantes e não pode excluir-se a inibição do MATE1.

O belzutifano é um indutor *in vitro* de CYP2B6 e CYP2C8. Não foram realizadas investigações *in vivo*. A coadministração com belzutifano pode resultar numa diminuição clinicamente relevante das concentrações plasmáticas de substratos sensíveis de CYP2B6 e/ou CYP2C8.

Efeitos de outros medicamentos no belzutifano

A coadministração de belzutifano com inibidores de UGT2B17 ou CYP2C19 aumenta as exposições plasmáticas do belzutifano, o que pode aumentar a incidência e gravidade das reações adversas do belzutifano. Os doentes devem ser monitorizados para anemia e hipoxia e a dose de belzutifano deve ser diminuída conforme recomendado.

Não foram ainda estudados os efeitos de indutores fortes do CYP2C19 na exposição ao belzutifano.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem fazer um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com belzutifano.

O belzutifano pode causar dano embriofetal, incluindo perda fetal, quando administrado a uma mulher grávida (ver secções 4.4 e 5.3). As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas do risco potencial para o feto.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com belzutifano e pelo menos durante 1 semana após a última dose. A utilização de belzutifano pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais. As doentes que utilizam contraceptivos hormonais devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo alternativo não hormonal ou a que o seu parceiro utilize preservativo durante o tratamento com belzutifano (ver secção 4.5).

Gravidez

Não existem ou existe uma quantidade limitada de dados da utilização de belzutifano em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Carcinoma de células renais

O belzutifano não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que a condição clínica da mulher necessite tratamento com belzutifano.

Tumores associados a doença de von Hippel-Lindau (VHL)

O belzutifano é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). Se ocorrer uma gravidez durante o tratamento com belzutifano, o tratamento deve ser descontinuado.

Aleitamento

Não existem dados sobre a presença de belzutifano ou dos seus metabolitos no leite humano, os seus efeitos na criança amamentada ou na produção de leite. As mulheres devem ser aconselhadas a não

amamentar durante o tratamento com belzutifano e durante 1 semana após a última dose devido ao potencial para reações adversas graves em crianças amamentadas.

Fertilidade

Com base em dados em animais, o belzutifano pode comprometer a fertilidade em machos e fêmeas com potencial reprodutivo (ver secção 5.3). Os doentes devem ser informados deste risco potencial. Desconhece-se a reversibilidade do efeito na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O belzutifano tem pouca influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer tonturas e fadiga com a administração de belzutifano (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir e utilizar máquinas até terem a certeza que o tratamento com belzutifano não os afeta negativamente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança do belzutifano foi avaliada em 576 doentes com tumores sólidos avançados e tumores localizados associados a doença VHL tratados com 120 mg de belzutifano uma vez por dia em estudos clínicos. A duração mediana da exposição a belzutifano foi 9,2 meses (intervalo: 0,1 a 55,4 meses).

As reações adversas mais frequentes durante o tratamento com belzutifano foram anemia (84,2%), fadiga (42,7%), náuseas (24,1%), dispneia (21,4%), tonturas (17,9%) e hipoxia (16,3%).

As reações adversas de grau 3 ou 4 mais frequentes foram anemia (28,8%) e hipoxia (12,2%).

As reações adversas graves mais frequentes foram hipoxia (7,1%), anemia (4,7%) e dispneia (1,2%).

As reações adversas mais frequentes que resultaram na interrupção de belzutifano foram anemia (7,1%), hipoxia (5,4%), fadiga (2,6%), náuseas (2,4%), dispneia (1,7%) e tonturas (1,6%). As reações adversas mais frequentes que resultaram na redução da dose de belzutifano foram hipoxia (6,3%), anemia (3,8%) e fadiga (1,7%). A reação adversa mais frequente que resultou na descontinuação de belzutifano foi hipoxia (1,4%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas no conjunto de dados agrupados para doentes tratados com belzutifano (n=576) ou notificadas na utilização pós-comercialização estão listadas na Tabela 2. Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) e muito raros ($< 1/10\ 000$).

Tabela 2: Reações adversas em doentes tratados com belzutifano*

Reação adversa medicamentosa	Todos os graus	Grau 3 – 4
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Anemia [†]	Muito frequente	Muito frequente
Doenças do sistema nervoso		
Tonturas	Muito frequente	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Dispneia	Muito frequente	Frequente
Hipoxia	Muito frequente	Muito frequente
Vasculopatias		
Hemorragia ^{‡#}	Muito frequente	Frequente
Doenças gastrointestinais		
Náuseas	Muito frequente	Pouco frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Fadiga	Muito frequente	Frequente
Exames complementares de diagnóstico		
Peso aumentado	Frequente	Frequente

*As frequências de reações adversas apresentadas na Tabela 2 podem incluir contribuições da doença subjacente.

[†]Anemia inclui anemia e concentração de hemoglobina diminuída.

[‡] Inclui acontecimentos hemorrágicos diferentes de locais diferentes não listados individualmente.

Os termos da hemorragia que ocorreu em 5 ou mais doentes tratados com belzutifano foram: hematúria, hemoptise, contusão e epistaxe (qualquer grau) e hematúria (graus 3-4).

[#]Inclui hemorragia do SNC (observou-se um caso fatal) (ver secção 4.4).

Descrição de reações adversas selecionadas

Anemia (ver secção 4.4)

Ocorreu anemia em 83% dos doentes com CCR avançado a receber belzutifano, 32% tiveram anemia grau 3 e 0,5% tiveram anemia grau 4. O tempo mediano para início da anemia foi 29 dias (intervalo: 1 dia a 27 meses). Dos doentes com anemia, 22% receberam apenas transfusões, 20% dos doentes receberam apenas AEEs e 14% receberam transfusões e AEEs. O número mediano de doses de AEE administradas a doentes foi 6,5 (intervalo: 1-87). Os doentes receberam um AEE com base nos níveis de hemoglobina e critério do médico (ver secção 5.1).

Ocorreu anemia em 90,2% dos doentes com tumores associados a doença VHL a receber belzutifano, 11,5% dos doentes tiveram anemia grau 3. O tempo mediano para início de todos os graus de acontecimentos de anemia foi 30 dias (intervalo: 1 dia a 8 meses). Dos doentes com anemia, 1,8% receberam apenas transfusões, 16,4% receberam apenas AEEs e 9,1% dos doentes receberam transfusões e AEEs. O número mediano de doses de AEE administradas a doentes foi 5 (intervalo: 1-35). Os doentes receberam um AEE com base nos níveis de hemoglobina e critério do médico (ver secção 5.1).

A incidência de anemia grau 3 aumentou com maior exposição a belzutifano em doentes com níveis de base de hemoglobina < 12 g/dl (ver secção 4.4).

Hipoxia (ver secção 4.4)

Ocorreu hipoxia em 15% dos doentes com CCR avançado a receber belzutifano e 10% dos doentes tiveram hipoxia grau 3 e 0,3% dos doentes tiveram hipoxia grau 4. Dos doentes com hipoxia, 70%

foram tratados com terapia de oxigénio. O tempo mediano para início da hipoxia foi 31 dias (intervalo: 1 dia a 21 meses).

Foi notificada hipoxia (grau 3) em 1,6% dos doentes com tumores associados a doença VHL a receber belzutifano. O tempo para início de hipoxia foi 56 dias.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não há tratamento específico para sobredosagem com belzutifano. Em caso de suspeita de sobredosagem, se necessário, suspender belzutifano e instituir cuidados de suporte. A dose mais alta clinicamente estudada de belzutifano foi 240 mg dose diária total (120 mg duas vezes por dia ou 240 mg uma vez por dia). Ocorreu hipoxia grau 3 com 120 mg duas vezes por dia e ocorreu trombocitopenia grau 4 com 240 mg uma vez por dia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agente antineoplásico, outros agentes antineoplásicos. Código ATC: L01XX74

Mecanismo de ação

O belzutifano é um inibidor do fator de transcrição induzido por hipoxia 2 alfa (HIF-2 α). Sob níveis normais de oxigénio, o HIF-2 α é alvo da degradação pela proteína VHL. O compromisso da função da proteína VHL resulta na acumulação do HIF-2 α . Consequentemente, há uma translocação do HIF-2 α para o núcleo e uma regulação da expressão de genes, associados a proliferação celular, angiogénese e crescimento tumoral. O belzutifano liga-se ao HIF-2 α e, em condições de hipoxia ou compromisso da função da proteína VHL, o belzutifano bloqueia a interação HIF-2 α -HIF-1 β , levando à redução da transcrição e expressão dos genes alvo do HIF-2 α .

Efeitos farmacodinâmicos

Os níveis plasmáticos circulantes de eritropoietina (EPO) foram monitorizados em doentes como marcador farmacodinâmico da inibição do HIF-2 α . Observaram-se reduções na EPO dependentes da dose/exposição e mostraram um efeito de estabilização na redução em exposições atingidas com doses superiores a 120 mg uma vez por dia. A supressão máxima de EPO ocorreu após 2 semanas de doses consecutivas de belzutifano (diminuição média percentual desde o início do estudo de aproximadamente 60%). Os níveis médios de EPO regressaram gradualmente aos valores de base após 12 semanas de tratamento.

Não houve efeitos clinicamente relevantes no intervalo QTc na dose recomendada (120 mg uma vez por dia) de belzutifano.

Eficácia clínica

Estudo clínico em doentes adultos com carcinoma de células renais avançado (CCR)

A eficácia de belzutifano foi avaliada no LITESPARK-005, um estudo clínico de fase 3 sem ocultação, aleatorizado, com controlo ativo que comparou belzutifano com everolimus em 746 doentes

com CCR com componente de células claras irrissecável, localmente avançado ou metastático que progrediu após terapêutica com inibidores de checkpoint PD-1/L1 e terapêutica dirigida ao recetor VEGF quer em sequência quer em combinação. Os doentes podiam ter recebido até 3 regimes terapêuticos prévios e tinham de ter doença mensurável por RECIST v1.1. O estudo excluiu doentes com hipoxia, metástases ativas do SNC e doença cardíaca clinicamente significativa. Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber 120 mg de belzutifano ou 10 mg de everolímus por administração oral uma vez por dia. A aleatorização foi estratificada por categorias de risco do *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC) (favorável versus intermédio versus desfavorável) e número de terapêuticas dirigidas ao recetor VEGF prévias (1 versus 2-3).

Os doentes foram avaliados radiologicamente na semana 9 desde a data de aleatorização, depois a cada 8 semanas até à semana 49 e a cada 12 semanas a partir daí.

Dos 746 doentes do LITESPARK-005, 369 doentes receberam duas ou mais linhas de tratamento que incluíram um inibidor do PD-(L)1 e pelo menos duas terapêuticas dirigidas ao VEGF. As características de base destes doentes foram: idade mediana 63 anos (intervalo: 33 a 82 anos), 40 % 65 anos ou mais; 11% 75 anos ou mais; 79 % do sexo masculino; 78 % caucasianos; 12 % asiáticos; 1 % negros ou afro-americanos; 42 % com *performance status* ECOG 0 e 56 % com *performance status* ECOG 1. Linhas de tratamentos prévios: 17 % dos doentes tiveram 2, 81 % tiveram 3 e 2 % tiveram 4 linhas de tratamentos prévios. A distribuição dos doentes pelas categorias de risco IMDC foi 22 % favorável, 66 % intermédio e 12 % desfavorável.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram sobrevivência livre de progressão (PFS) medida por BICR utilizando RECIST v1.1 e sobrevivência global (OS). Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia incluíram taxa de resposta objetiva (ORR) e duração da resposta (DOR) por BICR utilizando RECIST v1.1.

Na população global, o estudo demonstrou melhorias estatisticamente significativas na PFS (HR: 0,75 [IC 95% 0,63; 0,90], valor-p 0,00077) e ORR (21,9% versus 3,5%, valor-p < 0,00001) para doentes aleatorizados para belzutifano comparativamente a everolímus numa análise interina pré-especificada (tempo de seguimento mediano de 13,5 meses [intervalo: 0,2 a 31,8 meses]).

A Tabela 3 resume os principais parâmetros de eficácia no subgrupo de doentes que receberam duas ou mais linhas de tratamento que incluíram um inibidor do PD-(L)1 e pelo menos duas terapêuticas dirigidas ao VEGF no LITESPARK-005. As curvas KM para PFS e OS são apresentadas nas Figuras 1 e 2.

Tabela 3: Resultados de eficácia (avaliação por BICR) no LITESPARK-005 para doentes que receberam duas ou mais linhas de tratamento que incluíram um inibidor do PD-(L)1 e pelo menos duas terapêuticas dirigidas ao VEGF

Parâmetro de avaliação	Belzutifano n=187	Everolimus n=182
PFS*		
Número de acontecimentos, n (%)	127 (67,9%)	130 (71,4%)
PFS mediana [†] em meses (IC 95%)	4,6 (3,5; 7,3)	5,4 (3,8; 6,5)
<i>Hazard ratio</i> [‡] (IC 95%)	0,73 (0,57; 0,94)	
OS[¶]		
Número de acontecimentos, n (%)	128 (68,1%)	125 (68,7%)
OS mediana [†] em meses (IC 95%)	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)
<i>Hazard ratio</i> [‡] (IC 95%)	0,94 (0,74; 1,21)	
ORR* % (IC 95%)	24,1% (18,1; 30,8)	3,3% (1,2; 7,0)
Resposta completa, n (%)	5 (2,7%)	0 (0%)
Resposta parcial, n (%)	40 (21,4%)	6 (3,3%)
Duração da resposta*		
Mediana em meses (intervalo)	NA (1,9+; 23,1+)	17,2 (3,8; 17,2)

* Com base na primeira análise interina pré-especificada (tempo de seguimento mediano de 13,5 meses)

[†] Do método limite do produto (Kaplan-Meier) para dados censurados

[‡] Com base no modelo de regressão de Cox

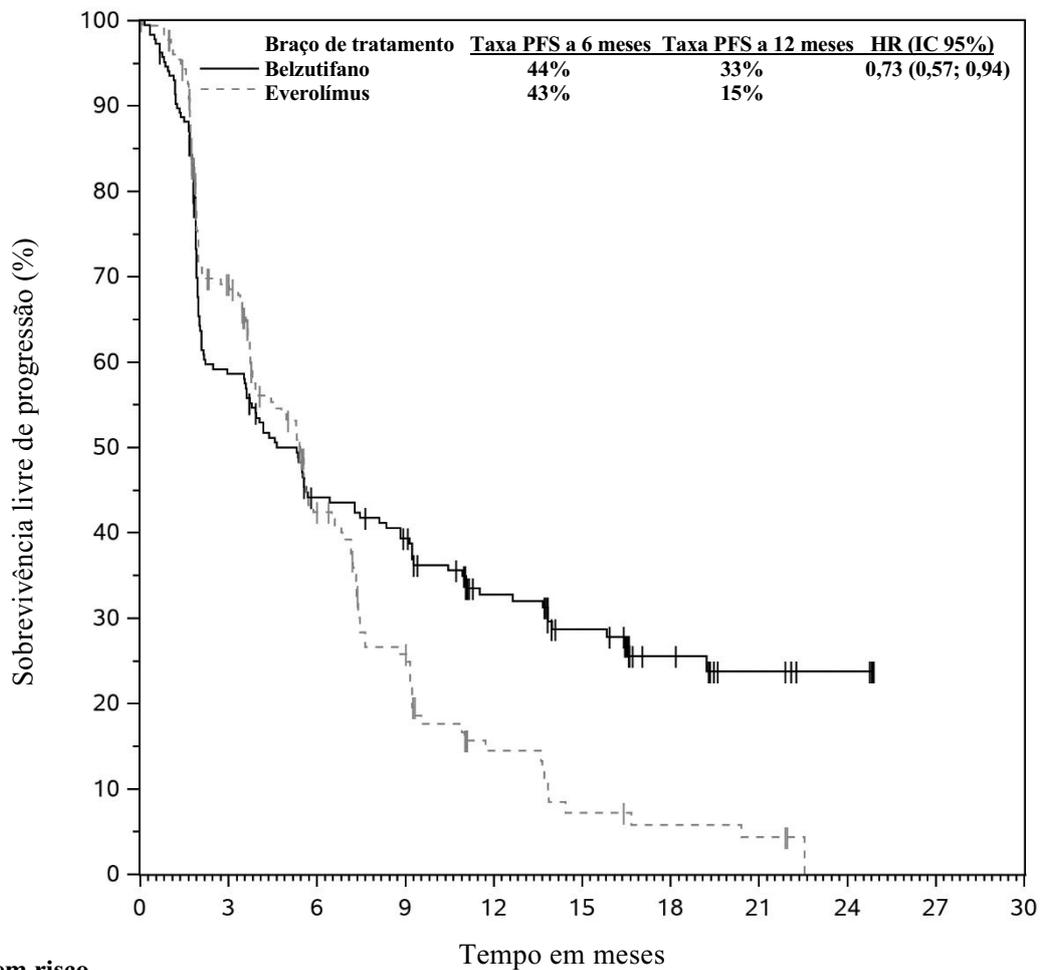
[¶] Com base na análise final (tempo de seguimento mediano de 19,6 meses)

+ Indica resposta em curso

NA = Não alcançada

O tempo mediano para resposta (TTR) foi 3,7 meses (intervalo: 1,7-16,6) no braço do belzutifano e 3,0 meses (intervalo: 1,8-5,4) no braço do everolimus (tempo de seguimento mediano de 13,5 meses), no subgrupo de doentes que recebeu duas ou mais linhas de tratamento que incluíram um inibidor do PD-(L)1 e pelo menos duas terapêuticas dirigidas ao VEGF no LITESPARK-005.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no LITESPARK-005 para doentes que receberam duas ou mais linhas de tratamento que incluíram um inibidor do PD-(L)1 e pelo menos duas terapêuticas dirigidas ao VEGF*

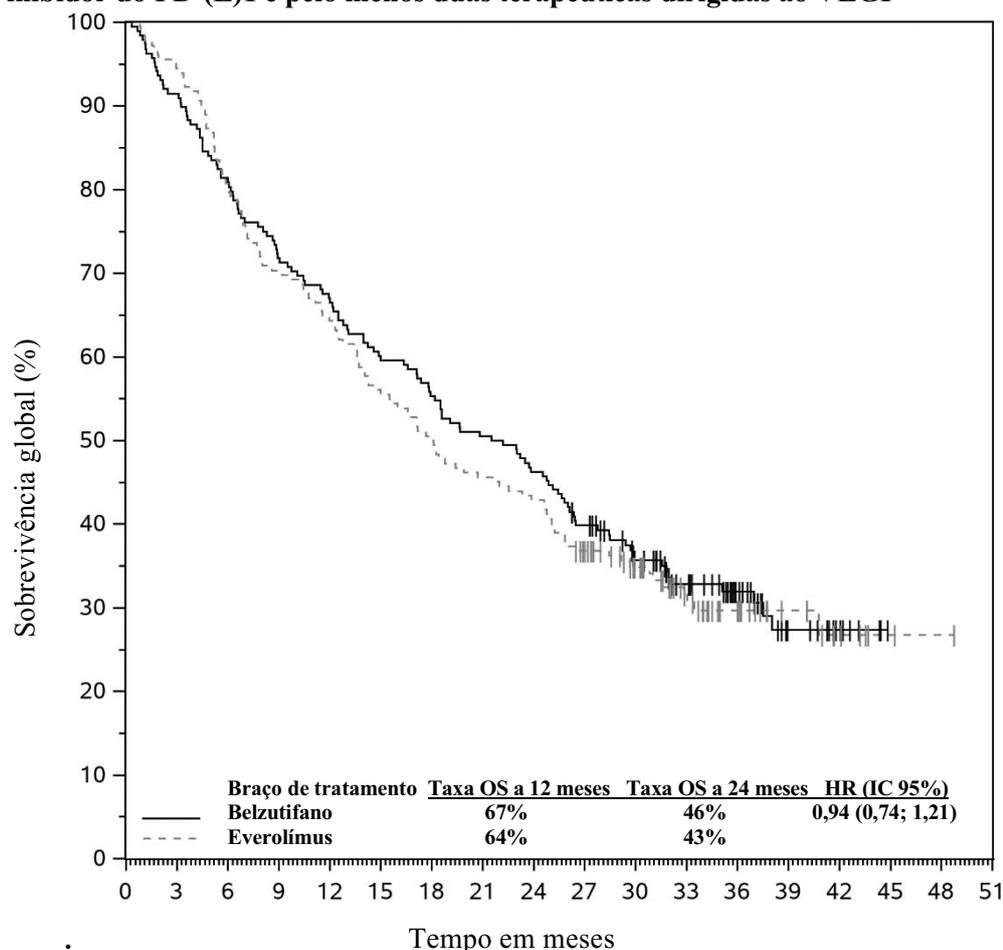


Número em risco

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Belzutifano	187	104	74	64	43	30	15	8	5	0	0
Everolimus	182	107	54	30	12	6	4	3	0	0	0

* Tempo de seguimento mediano de 13,5 meses

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global por braço de tratamento no LITESPARK-005 para doentes que receberam duas ou mais linhas de tratamento que incluíram um inibidor do PD-(L)1 e pelo menos duas terapêuticas dirigidas ao VEGF*



Número em risco

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Belzutifano	188	172	152	135	125	112	104	95	87	73	57	43	28	13	7	0	0	0
Everolimus	182	172	146	128	117	101	92	83	78	64	49	34	22	12	6	2	1	0

* Tempo de seguimento mediano de 19,6 meses

Estudo clínico em doentes adultos com tumores associados a doença de von Hippel-Lindau (VHL)

A eficácia de belzutifano foi avaliada no LITESPARK-004, um estudo clínico de fase 2, sem ocultação em 61 doentes com doença VHL que tinham pelo menos um tumor sólido mensurável (conforme definido por RECIST v1.1) localizado no rim e que não requeria cirurgia imediata. Os doentes podiam ter também outros tumores associados a doença VHL, tais como hemangioblastomas do SNC e TNEp. Os doentes receberam belzutifano numa dose de 120 mg uma vez por dia. Os doentes foram avaliados radiologicamente aproximadamente 12 semanas após o início do tratamento e a cada 12 semanas a partir daí. O tratamento continuou até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes tinham de ter *performance status* ECOG de 0 ou 1. O estudo excluiu doentes com qualquer evidência de doença metastática, quer CCR quer outros tumores associados à doença VHL, uma necessidade imediata de intervenção cirúrgica para tratamento do tumor, qualquer procedimento cirúrgico significativo efetuado durante as 4 semanas anteriores à inclusão no estudo, qualquer acontecimento cardiovascular significativo durante os 6 meses anteriores à administração do medicamento do estudo ou tratamentos sistémicos prévios para CCR associado à doença VHL.

Nos 61 doentes incluídos no LITESPARK-004, as características da população foram: idade mediana de 41 anos, 3,3% 65 anos ou mais; 52,5% de sexo masculino; 90,2% caucasianos e 82,0% tinham *performance status* ECOG de 0 e 16,4% tinham um *performance status* ECOG de 1. Setenta e sete por cento dos doentes tiveram procedimentos cirúrgicos prévios para CCR. Outros tumores associados a

doença VHL em doentes incluíram lesões pancreáticas (100,0%) das quais 36,1% foram tumores neuroendócrinos pancreáticos, hemangioblastomas do SNC (82,0%) e angiomas da retina (19,7%).

O parâmetro de avaliação primária de eficácia para o tratamento de CCR associado a doença VHL foi ORR medida por avaliação radiológica utilizando RECIST v1.1 conforme avaliado por um comité de revisão independente central (IRC). Os parâmetros de avaliação de eficácia adicionais incluíram DOR e TTR. ORR e DOR noutros tumores associados a doença VHL foram avaliados como parâmetros de avaliação secundária de eficácia.

A Tabela 4 resume os resultados de eficácia para tumores CCR associados a doença VHL no LITESPARK-004, com base numa análise interina com um tempo de seguimento mediano de 49,7 meses.

Tabela 4: Resultados de eficácia em tumores CCR associados a doença VHL no LITESPARK-004

Parâmetro de avaliação	Belzutifano n=61
ORR* % (IC 95%)	67,2% (54,0; 78,7)
Resposta completa	11,5%
Resposta parcial	55,7%
Duração da resposta [†]	
Mediana em meses (intervalo)	NA (8,6+; 44,4+)
% com duração ≥ 12 meses	100,0%
Tempo para resposta	
Mediana em meses (intervalo)	11,1 (2,7; 41,2)

Dados de eficácia com um seguimento mediano de 49,7 meses (data de cut-off 3 de abril de 2023)

* Resposta: melhor resposta objetiva confirmada como resposta completa ou resposta parcial

[†] Com base em estimativas de Kaplan-Meier

+ Indica resposta em curso

NA = Não alcançada

Os parâmetros de avaliação de eficácia para o tratamento de outros tumores associados a doença VHL incluíram ORR e DOR, conforme avaliado por IRC utilizando RECIST v1.1. Estes resultados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados de eficácia para belzutifano para outros tumores associados a doença VHL

Parâmetro de avaliação	Belzutifano n=61	
	Doentes com hemangioblastomas do SNC avaliáveis n=50	Doentes com tumores neuroendócrinos pancreáticos avaliáveis n=22
ORR* % (IC 95%)	48% (33,7; 62,6)	90,9% (70,8; 98,9)
Resposta completa	8,0%	50,0%
Resposta parcial	40,0%	40,9%
Duração da resposta [†]		
Mediana em meses (intervalo)	NA (0,0+; 47,5+)	NA (11,0+; 48,3+)
% com duração ≥ 12 meses	95,5%	100,0%

Dados de eficácia com um seguimento mediano de 49,7 meses (data de cut-off 3 de abril de 2023)

* Resposta: melhor resposta objetiva confirmada como resposta completa ou resposta parcial

[†] Com base em estimativas de Kaplan-Meier

+ Indica resposta em curso

NA = Não alcançada

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com belzutifano em todos os subgrupos da população pediátrica em neoplasias renais e doença VHL (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica).

Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de belzutifano é semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com tumores sólidos incluindo CCR avançado. Com base na análise farmacocinética da população, a média geométrica simulada em estado estacionário (CV%) da $C_{\text{máx}}$ é 1,5 µg/ml (46%) e da AUC_{0-24h} é 20,8 µg•h/ml (64%) em doentes tratados com 120 mg de belzutifano. O estado estacionário é atingido após aproximadamente 3 dias.

Absorção

Após administração oral de uma dose única de 120 mg de belzutifano, as concentrações plasmáticas máximas ($T_{\text{máx}}$ mediano) de belzutifano ocorreram 1 a 2 horas após a toma.

Efeito dos alimentos

Uma refeição rica em gorduras e alto valor calórico atrasou a concentração máxima de belzutifano em aproximadamente 2 horas mas não teve efeito na exposição (AUC). Houve uma pequena diminuição na $C_{\text{máx}}$ de 24% após consumo de uma refeição rica em gorduras e alto valor calórico mas isto não foi clinicamente significativo. Assim, o belzutifano pode ser tomado independentemente dos alimentos.

Distribuição

Com base na análise farmacocinética da população, o volume de distribuição médio (CV%) é 120 l (28,5%). A ligação do belzutifano às proteínas plasmáticas é 45%. A taxa de concentração sangue-para-plasma do belzutifano é 0,88.

Biotransformação

O belzutifano é metabolizado principalmente pelo UGT2B17 e pelo CYP2C19 e em menor extensão pelo CYP3A4. UGT2B17 e CYP2C19 exibem polimorfismos genéticos (ver “Populações especiais – *Metabolizadores fracos duplos de UGT2B17 e CYP2C19*”).

Avaliação in vitro de interações medicamentosas

O belzutifano é um substrato de UGT2B17, CYP2C19 e CYP3A4. O transporte ativo não é um determinante importante na eliminação de belzutifano. O belzutifano não é um inibidor das enzimas CYP, das enzimas UGT ou de transportadores com exceção do MATE-2K e potencialmente do MATE1. O belzutifano não induz o CYP1A2, no entanto, o belzutifano induz CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4 de forma dependente da concentração (ver secção 4.5).

Eliminação

Com base na análise farmacocinética da população, a clearance média (CV%) é 5,89 l/h (60,6%) e o tempo de semi-vida de eliminação médio é aproximadamente 14 horas.

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

Linearidade

A $C_{\text{máx}}$ e AUC plasmáticas aumentaram proporcionalmente num intervalo de dose de 40 mg a 120 mg.

Populações especiais

Compromisso renal

Com base numa análise farmacocinética da população de belzutifano em indivíduos saudáveis e doentes com cancro, não se observaram diferenças clinicamente significativas na exposição média a belzutifano entre indivíduos com função renal normal e indivíduos com compromisso renal ligeiro e moderado (conforme avaliado pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)). Num estudo de farmacocinética dedicado, a exposição a belzutifano ($AUC_{0-\text{INF}}$) diminuiu 6% e aumentou 14% em doentes com doença renal terminal antes e depois da hemodiálise, respetivamente (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Com base numa análise farmacocinética da população de belzutifano em indivíduos saudáveis e doentes com cancro, não se observaram diferenças clinicamente significativas na exposição média a belzutifano entre indivíduos com função hepática normal (bilirrubina total e AST \leq LSN) e indivíduos com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total \leq LSN e AST $>$ LSN ou bilirrubina total $>$ 1 a 1,5 x LSN e AST de qualquer valor). Num estudo de farmacocinética dedicado, a exposição a belzutifano ($AUC_{0-\text{INF}}$) aumentou 52% em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B). Não se estudaram doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Metabolizadores fracos duplos de UGT2B17 e CYP2C19

Doentes que sejam metabolizadores fracos duplos de UGT2B17 e CYP2C19 têm maiores exposições a belzutifano, o que pode aumentar a incidência e gravidade de reações adversas do belzutifano e devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secções 4.4 e 4.8).

O belzutifano é metabolizado principalmente pelo UGT2B17 e CYP2C19. A atividade destas enzimas varia entre indivíduos com variantes genéticas diferentes, o que pode impactar as concentrações de belzutifano. Metabolizadores fracos são indivíduos que se considera não terem atividade enzimática. Em doentes que são metabolizadores fracos duplos de UGT2B17 e CYP2C19, o CYP3A4 pode ser uma via de eliminação significativa.

Aproximadamente 15% dos caucasianos, 11% dos latinos, 6% dos afro-americanos, 38% dos sul-asiáticos e 70% dos asiáticos orientais são metabolizadores fracos de UGT2B17.

Aproximadamente 2% dos caucasianos, 1% dos latinos, 5% dos afro-americanos, 8% dos sul-asiáticos e 13% dos asiáticos orientais são metabolizadores fracos do CYP2C19. Aproximadamente 0,3% dos caucasianos, 0,1% dos latinos, 0,3% dos afro-americanos, 3% dos sul-asiáticos e 9% dos asiáticos orientais são metabolizadores fracos duplos de UGT2B17 e CYP2C19. As frequências expectáveis de metabolizadores fracos na população japonesa para o UGT2B17, CYP2C19 e duplos para UGT2B17 e CYP2C19 são aproximadamente 77%, 19% e 15%, respetivamente. As frequências expectáveis de metabolizadores fracos na população dos Estados Unidos para UGT2B17, CYP2C19 e duplos para UGT2B17 e CYP2C19 são aproximadamente 16%, 3% e 0,5%, respetivamente, com base na proporção notificada da população dos EU representada pelos principais grupos étnicos/raciais.

O impacto dos metabolizadores fracos do CYP2C19 e UGT2B17 na exposição ao belzutifano foi avaliada numa análise farmacocinética da população. Com base no modelo farmacocinético da população, estima-se que os doentes que são metabolizadores fracos de CYP2C19, UGT2B17 ou duplos de UGT2B17 e CYP2C19 tenham 1,3, 2,7 ou 3,3 vezes as exposições ($AUC_{0-24\text{h}}$ estado estacionário), respetivamente, comparativamente a um doente de referência típico (metabolizador extenso de UGT2B17, metabolizador extenso/intermédio de CYP2C19) para a dose recomendada. Não se recomenda ajuste posológico com base na análise da eficácia e segurança e perfil risco-benefício da resposta à exposição.

Efeitos da idade, gênero, etnicidade, raça e peso corporal

Com base numa análise farmacocinética da população, a idade (intervalo: 19 a 90 anos), gênero, etnia, raça e peso corporal (intervalo: 42,1 a 166 kg) não têm efeito clinicamente significativo na farmacocinética de belzutifano. São possíveis diferenças potenciais na exposição entre raças diferentes devido às diferentes frequências de enzimas metabolizadoras (ver “Populações especiais – *Metabolizadores fracos duplos de UGT2B17 e CYP2C19*”).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

Estudos de toxicidade de dose repetida oral em ratos e cães durante até 3 meses revelaram anemia em todas as doses incluindo em níveis de exposição inferiores aos níveis de exposição humana. Isto é relevante para humanos, apesar de a anemia ter sido reversível.

Carcinogênese

Foi conduzido um estudo de carcinogenicidade de 26 semanas com ratinhos rasH2 transgênicos com belzutifano em doses até 600 mg/kg/dia, correspondendo a exposições até 28 vezes a exposição humana na dose aprovada. Não se observaram resultados neoplásicos relacionados com belzutifano em qualquer nível de dose e não se identificou qualquer risco carcinogênico no estudo.

Mutagênese

O belzutifano não foi genotóxico em ensaios *in vitro* de mutagênese bacteriana e micronúcleo e num ensaio *in vivo* de micronúcleo de rato a 1,7 vezes a exposição humana.

Toxicidade reprodutiva

Não foram conduzidos estudos de fertilidade com belzutifano. No estudo de toxicidade repetida de 3 meses em ratos, observou-se atrofia/degeneração testicular irreversível e oligospermia em exposições inferiores à exposição humana na dose recomendada de 120 mg diários. Não se observou toxicidade testicular em cães até uma exposição semelhante à exposição humana. Não houve resultados nos órgãos reprodutivos femininos em ratos ou cães nos estudos de toxicidade de 3 meses, no entanto o HIF-2 α tem um papel funcional no útero durante a implantação do embrião e estabelecimento da gravidez em ratos. A inibição do HIF-2 α por exposição a belzutifano tem potencial para interferir na implantação do embrião, levando a compromisso da fertilidade feminina. Num estudo de desenvolvimento embriofetal de ratos, a administração de belzutifano durante a organogênese causou letalidade embriofetal até 100%, peso corporal fetal reduzido e anomalias do esqueleto fetal com exposições semelhantes ou inferiores à exposição humana na dose recomendada de 120 mg diários.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Hipromelose, acetato succinato
Celulose microcristalina (E460)
Manitol (E421)
Croscarmelose sódica (E468)
Sílica coloidal anidra (E551)
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento por película

Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)
Laca de alumínio de indigotina (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de alumínio/alumínio.

Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos por película.
Embalagem múltipla contendo 90 (3 embalagens de 30) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1893/001
EU/1/24/1893/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

Antes do lançamento de WELIREG em cada Estado-Membro o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de acordar o conteúdo e formato do guia para profissionais de saúde, incluindo meios de comunicação, forma de distribuição e outros aspetos dos materiais de aconselhamento de segurança, com a Autoridade Competente Nacional. O cartão do doente está incluído na embalagem.

O objetivo dos materiais de aconselhamento de segurança é informar sobre medidas contraceptivas adequadas para evitar gravidez em doentes tratadas com belzutifano.

O Titular de AIM deverá assegurar em cada Estado-Membro onde WELIREG é comercializado, que todos os profissionais de saúde e mulheres com potencial para engravidar que poderão prescrever ou utilizar WELIREG, respetivamente, têm acesso aos/lhes são entregues os seguintes materiais educacionais:

- Guia para profissionais de saúde
- Cartão do doente

Material educacional para profissionais de saúde:

- Resumo das Características do Medicamento
- Guia para profissionais de saúde

Guia para profissionais de saúde:

- O belzutifano pode causar dano embriofetal, incluindo perda fetal, quando administrado a uma mulher grávida.
- O belzutifano é contraindicado em mulheres grávidas tratadas para tumores associados à doença de von Hippel-Lindau (VHL).
- O belzutifano não deve ser utilizado durante a gravidez em mulheres tratadas para carcinoma das células renais a não ser que a condição clínica necessite tratamento com belzutifano.
- As informações sobre como reduzir o potencial risco da exposição durante a gravidez para mulheres com potencial para engravidar basearam-se no seguinte:
 - Deve ser feito um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com belzutifano.
 - As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceptivo altamente eficaz durante o tratamento com belzutifano e durante pelo menos 1 semana após a última dose.
 - Explicar ao doente que o belzutifano pode reduzir a eficácia de contraceptivos hormonais. Por isso, deve ser utilizado um método contraceptivo não hormonal ou assegurar que o parceiro utiliza preservativo.
 - As doentes com potencial para engravidar devem ser informadas sobre o potencial risco de dano embriofetal e medidas contraceptivas adequadas antes do início do tratamento com belzutifano.
- Necessidade de descontinuar o tratamento com belzutifano caso esteja planeada uma gravidez ou caso a doente engravide.
- É incluído um cartão do doente na embalagem. Antes do início do tratamento, os profissionais de saúde devem informar todas as doentes com potencial para engravidar sobre o objetivo do cartão do doente.

Cartão do doente:

- O belzutifano não deve ser utilizado por mulheres grávidas, uma vez que a utilização de belzutifano pode prejudicar o feto, incluindo perda fetal, quando utilizado durante a gravidez.
- A linguagem utilizada para descrever como reduzir o potencial risco da exposição durante a gravidez baseou-se no seguinte:
 - Deve ser feito um teste de gravidez antes do início do tratamento com belzutifano.
 - As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceptivo altamente eficaz durante o tratamento com belzutifano e durante pelo menos 1 semana após a última dose.

- O belzutifano pode reduzir a eficácia de contraceptivos hormonais. Por isso, deve ser utilizado um método contraceptivo não hormonal ou assegurar que o parceiro utiliza preservativo.
- Se engravidar durante o tratamento com belzutifano, contactar imediatamente o médico assistente.
- Informação de contacto do prescriptor de belzutifano.
- Mulheres com potencial para engravidar devem ser instruídas a falar com o seu profissional de saúde sobre contraceção durante o tratamento com belzutifano.
- Instruir a doente a consultar o FI para informações adicionais sobre a segurança de belzutifano.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para confirmar a eficácia e segurança de belzutifano em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com doença de von Hippel-Lindau que necessitam de terapêutica para patologia associada como carcinoma de células renais (CCR) localizado, hemangioblastomas do sistema nervoso central (SNC) ou tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEp) e para as quais procedimentos localizados são inadequados, o Titular de AIM deve submeter os resultados finais do estudo MK-6482-004 a decorrer: um estudo de fase II sem ocultação, de braço único para continuar a avaliar belzutifano para o tratamento de carcinoma de células renais associado a doença de von Hippel-Lindau.	Q1 2027
Para confirmar a eficácia e segurança de belzutifano em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com doença de von Hippel-Lindau que necessitam de terapêutica para patologia associada como CCR localizado, hemangioblastomas do SNC ou TNEp e para as quais procedimentos localizados são inadequados, o Titular de AIM deve submeter os resultados de eficácia e segurança de pelo menos 64 participantes com pelo menos 24 meses de seguimento do cohort B1 do estudo MK-6482-015 a decorrer, um estudo de fase II sem controlo ativo para avaliar a eficácia e segurança de belzutifano em doentes com tumores associados a doença de von Hippel-Lindau que têm pelo menos 1 tumor CCR, TNEp ou feocromocitoma/paraganglioma (FPGL) mensurável.	Q1 2027

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

WELIREG 40 mg comprimidos revestidos por película
belzutifano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de belzutifano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1893/001 30 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

WELIREG 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA – INCLUINDO BLUE BOX**

1. NOME DO MEDICAMENTO

WELIREG 40 mg comprimidos revestidos por película
belzutifano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de belzutifano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla de: 90 (3 embalagens de 30) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO
UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE
APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1893/002 Embalagem múltipla: 90 (3 embalagens de 30) comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

WELIREG 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA – SEM BLUE BOX

1. NOME DO MEDICAMENTO

WELIREG 40 mg comprimidos revestidos por película
belzutifano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de belzutifano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1893/002 Embalagem múltipla: 90 (3 embalagens de 30) comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

WELIREG 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

WELIREG 40 mg comprimidos
belzutifano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

CARTÃO DO DOENTE

Welireg ▼ (belzutifano)

- Não tome WELIREG para a doença de von Hippel-Lindau se estiver grávida.
- Se está grávida e necessita tratamento para carcinoma de células renais (CCR), fale com o seu médico sobre a utilização de WELIREG.
- WELIREG pode prejudicar o bebé e pode causar aborto espontâneo. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.
- O seu médico irá pedir-lhe um teste de gravidez antes de começar a tomar WELIREG.
- Não deve engravidar enquanto estiver a tomar WELIREG.

Métodos anticoncecionais (contraceção)

- Se é uma mulher que pode engravidar:
 - Métodos contraceptivos com hormonas - tais como a pílula, injeções ou adesivos transdérmicos - podem não funcionar tão bem enquanto estiver a tomar WELIREG.
 - Enquanto estiver a tomar WELIREG e durante pelo menos 1 semana após a última dose deverá:
 - Utilizar um método anticoncepcional (contraceção) não hormonal eficaz ou
 - Assegurar que o seu parceiro utiliza preservativo.
- Fale com o seu médico ou farmacêutico sobre quais os métodos contraceptivos adequados para si enquanto estiver a tomar WELIREG.
- Informe imediatamente o seu médico se ficar grávida ou pensar que pode ter ficado grávida durante o tratamento.

Para mais informações, consultar o Folheto Informativo de WELIREG que contém informação para o doente.

Contactos importantes

Nome do médico _____
Contacto direto do hospital _____
Telefone fora de horas _____
O meu nome _____

[MSD logo]

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

WELIREG 40 mg comprimidos revestidos por película belzutifano

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- A embalagem contém também um cartão do doente destinado a mulheres que possam engravidar. Por favor, leia-o uma vez que contém informação de segurança importante que necessita ter em consideração antes e durante o tratamento com WELIREG.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é WELIREG e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar WELIREG
3. Como tomar WELIREG
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar WELIREG
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é WELIREG e para que é utilizado

WELIREG é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa belzutifano.

WELIREG é utilizado para o tratamento de adultos com:

- carcinoma de células renais (CCR) com componente de células claras, um tipo de cancro do rim. É utilizado em cancro avançado (que se propagou) após tratamentos cujos alvos são o sistema imunitário (inibidor de PD-1 ou PD-L1) e os vasos sanguíneos do cancro (terapia dirigida ao VEGF).
- doença de von Hippel-Lindau (VHL) (uma condição genética que causa crescimento de tumores e quistos em determinadas partes do corpo) que necessitam de tratamento para carcinoma de células renais (CCR), tumores no cérebro e medula espinhal chamados hemangioblastomas do sistema nervoso central ou um tipo de cancro pancreático chamado tumor neuroendócrino pancreático e para os quais cirurgia ou outros procedimentos locais são inadequados.

A substância ativa de WELIREG, o belzutifano, bloqueia uma proteína chamada factor indutível de hipoxia 2-alfa (HIF-2 α). Esta proteína ajuda a controlar como as células e os vasos sanguíneos crescem, o que pode ter um papel importante no desenvolvimento e propagação de tumores no corpo.

2. O que precisa de saber antes de tomar WELIREG

Não tome WELIREG

- se tem alergia ao belzutifano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Fale com o seu médico ou farmacêutico se não tiver a certeza.
- se está grávida e precisa de ser tratada para doença de von Hippel-Lindau (ver secção “Gravidez”).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar WELIREG:

- se tem problemas respiratórios
- se tem níveis baixos de glóbulos vermelhos no sangue (anemia)
- se tem doença de von Hippel-Lindau e tumores no cérebro e na medula espinhal

Níveis baixos de glóbulos vermelhos no sangue (anemia)

O tratamento com WELIREG pode causar anemia (níveis baixos de glóbulos vermelhos no sangue). Contacte o seu médico se desenvolver algum dos sintomas seguintes:

- falta de ar
- sentir-se cansado (fadiga)
- tonturas
- pele pálida

O seu médico irá monitorizar a ocorrência de anemia antes de iniciar o tratamento com WELIREG e durante o tratamento. Se desenvolver anemia grave, o seu médico poderá iniciar tratamento com medicamentos que estimulam a produção de glóbulos vermelhos no sangue (agentes estimulantes da eritropoiese) e/ou transfusões de sangue e parar o tratamento com WELIREG até resolução da anemia ou parar definitivamente o tratamento com WELIREG.

Níveis inferiores de oxigénio no sangue (hipoxia)

O tratamento com WELIREG pode causar hipoxia. Contacte imediatamente o seu médico se desenvolver algum dos sintomas seguintes:

- falta de ar
- ritmo cardíaco acelerado
- respiração acelerada
- descoloração azulada da pele à volta da boca
- incapacidade de dizer frases inteiras sem perder o fôlego
- cansaço fora do normal
- confusão

O seu médico irá monitorizar a ocorrência de hipoxia antes de iniciar o tratamento com WELIREG e durante o tratamento. Se desenvolver hipoxia grave, o seu médico poderá iniciar tratamento com terapia de oxigénio ou parar o tratamento com WELIREG. O tratamento com WELIREG será reiniciado com uma dose inferior. Se recorrer, o seu médico irá descontinuar o tratamento com WELIREG.

Nalguns casos, se desenvolver hipoxia muito grave, o seu médico irá descontinuar definitivamente o tratamento com WELIREG.

Hemorragia no cérebro e medula espinhal (hemorragia no sistema nervoso central)

O tratamento com WELIREG para a doença de von Hippel-Lindau pode causar hemorragia no cérebro e na medula espinhal se tiver tumores no cérebro e/ou na medula espinhal. Fale imediatamente com o seu médico se desenvolver qualquer dos sintomas seguintes:

- dor de cabeça forte
- problemas de visão
- sonolência grave
- fraqueza grave num dos lados do corpo
- movimentos musculares descoordenados
- dor forte no pescoço ou costas
- perda da sensação de dor, temperatura e toque

Crianças e adolescentes

WELIREG não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Não é conhecido se WELIREG é seguro e eficaz para utilização nestes doentes.

Outros medicamentos e WELIREG

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, uma vez que WELIREG pode afetar o modo como outros medicamentos funcionam. Alguns medicamentos podem também afetar o modo como WELIREG funciona.

WELIREG pode afetar a forma como os contraceptivos hormonais funcionam. Enquanto estiver a tomar WELIREG e durante pelo menos 1 semana após a última dose deve:

- utilizar um método anticoncepcional (contraceção) não hormonal eficaz ou
- assegurar que o seu parceiro utiliza preservativo.

Gravidez

Não tome WELIREG para a doença de von Hippel-Lindau se estiver grávida.

Se está grávida e precisa de tratamento para CCR, fale com o seu médico sobre a utilização de WELIREG.

WELIREG pode prejudicar o bebé e pode provocar um aborto espontâneo. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

O seu médico irá solicitar um teste de gravidez antes de iniciar a toma de WELIREG.

Não deve engravidar enquanto estiver a tomar WELIREG.

Se é uma mulher que pode engravidar:

- métodos contraceptivos com hormonas - tais como a pílula, injeções ou adesivos transdérmicos - podem não funcionar tão bem enquanto estiver a tomar WELIREG.
- enquanto estiver a tomar WELIREG e durante pelo menos 1 semana após a última dose deverá
 - utilizar um método anticoncepcional (contraceção) não hormonal eficaz ou
 - assegurar que o seu parceiro utiliza preservativo.

Fale com o seu médico ou farmacêutico sobre quais os métodos contraceptivos adequados para si enquanto estiver a tomar WELIREG.

Fertilidade

WELIREG pode causar problemas de fertilidade em homens e mulheres que podem afetar a capacidade de ter filhos. Fale com o seu médico ou farmacêutico se isto for uma preocupação para si.

Amamentação

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a amamentar ou planeia amamentar.

Não se sabe se WELIREG passa para o leite materno. Tomar este medicamento enquanto amamenta pode prejudicar o seu bebé. Deve decidir juntamente com o seu médico se vai tomar WELIREG ou se vai amamentar. Não fazer ambos ao mesmo tempo. Se quiser começar a amamentar, aguarde pelo menos 1 semana após a última dose de WELIREG.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir-se tonto ou cansado enquanto tomar WELIREG. Caso isto aconteça, não conduza nem utilize máquinas até deixar de se sentir tonto ou cansado.

WELIREG contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido revestido por película, ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

3. Como tomar WELIREG

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que quantidade tomar

- A dose recomendada é 120 mg uma vez por dia. Tomar três comprimidos de 40 mg uma vez por dia, todos os dias aproximadamente à mesma hora.
- O seu médico poderá reduzir a dose ou parar o tratamento, por um pequeno período de tempo ou permanentemente, caso tenha determinados efeitos indesejáveis enquanto estiver a tomar WELIREG (ver secção 4).

Como tomar

Engolir os comprimidos inteiros – não os partir. Não se sabe se o medicamento funciona caso os comprimidos não estejam inteiros.

Poderá tomar WELIREG com ou sem alimentos.

Se tomar mais WELIREG do que deveria

Se tomar demasiados comprimidos, contacte um médico ou hospital para aconselhamento.

Caso se tenha esquecido de tomar WELIREG

Se se esquecer de uma dose de WELIREG, tome a dose esquecida assim que possível no mesmo dia.

Tome a dose normal de WELIREG no dia seguinte.

Se vomitar após tomar WELIREG, não tome outra dose. Tome uma dose normal de WELIREG no dia seguinte.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

WELIREG pode causar os seguintes efeitos indesejáveis, os quais podem ser graves (ver secção 2):

- níveis diminuídos de glóbulos vermelhos no sangue (anemia) (muito frequentes, podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- níveis inferiores de oxigénio no sangue (hipoxia) (muito frequentes, podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- ter dificuldade em respirar (dispneia) (muito frequentes, podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

Informe o seu médico caso tenha algum dos sintomas seguintes:

- sentir-se cansado (fadiga)
- pele pálida
- falta de ar
- dificuldade em respirar
- dor no peito
- ritmo cardíaco acelerado
- ou tonturas

Se tiver as contagens de glóbulos vermelhos no sangue muito baixas poderá necessitar de uma transfusão de sangue. Se tiver os níveis de oxigénio no sangue muito baixos poderá necessitar de oxigénio suplementar.

O seu médico irá realizar análises ao sangue para verificar as contagens de glóbulos vermelhos no sangue e medir os níveis de oxigénio no sangue antes e durante o tratamento com WELIREG.

Outros efeitos indesejáveis que podem ocorrer:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- cansaço (fadiga)
- tonturas

- enjoos (náuseas)
- sangramento (hemorragia) (incluindo hemorragia no cérebro e medula espinhal se tiver hemangioblastomas do sistema nervoso central associados a doença de von Hippel-Lindau)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- ganho de peso

Informe o seu médico ou farmacêutico se tiver algum dos efeitos indesejáveis listados acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar WELIREG

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

Não utilizar este medicamento se a embalagem estiver danificada ou tiver sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de WELIREG

- * A substância ativa é belzutifano. Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de belzutifano.
- * Os outros componentes são croscarmelose sódica (E468) (ver “WELIREG contém sódio” na secção 2), hipromelose, acetato succinato, estearato de magnésio (E470b), manitol (E421), celulose microcristalina (E460) e sílica coloidal anidra (E551). O revestimento por película contém laca de alumínio de indigotina (E132), macrogol (E1521), álcool polivinílico (E1203), talco (E553b), dióxido de titânio (E171).

Qual o aspeto de WELIREG e conteúdo da embalagem

WELIREG é um comprimido revestido por película azul, oval, gravado com 177 num lado e liso no outro lado. WELIREG está disponível em blisters de alumínio/alumínio. Cada embalagem contém 30 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem múltipla contém 90 (três embalagens de 30) comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144 200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO CONDICIONAL**

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.