



Selected Safety Information (SSI) — WELIREG (belzutifan) 40 mg compresse rivestite con film

Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 del RCP.
- Gravidanza in pazienti con tumori associati alla malattia di von Hippel-Lindau (VHL) (vedere paragrafo 4.6 del RCP).

Avvertenze e precauzioni d'impiego

- **Anemia:** segnalata nei pazienti trattati con belzutifan; monitorare l'anemia prima e durante il trattamento. Anemia di grado 3: sospendere e trattare secondo pratica clinica (inclusi erythropoiesis-stimulating agent, ESA) fino a \leq grado 2; se recidiva di grado 3, interrompere. Anemia di grado 4: sospendere e, se recidiva, interrompere definitivamente.
- **Ipossia:** segnalata nei pazienti trattati con belzutifan; monitorare la saturazione con pulsossimetria prima e durante il trattamento. Ipossia asintomatica di grado 3: considerare ossigenoterapia e continuare o sospendere il trattamento; se sospeso, riprendere a dose ridotta. Ipossia sintomatica di grado 3: sospendere, trattare e riprendere a dose ridotta; se recidiva, interrompere. Ipossia di grado 4: interrompere definitivamente.
- **Tossicità embrio-fetale e contraccezione:** belzutifan può causare danno embrio-fetale; verificare gravidanza prima dell'inizio e richiedere contraccezione altamente efficace durante il trattamento e per 1 settimana dopo l'ultima dose. Può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali: raccomandare metodi non ormonali o preservativo maschile. Controindicato in gravidanza per pazienti con tumori VHL; interrompere se si verifica gravidanza.
- **Emorragia nel SNC** (pazienti con emangioblastomi VHL): sono state osservate emorragie, anche fatali; vigilare su segni e sintomi di emorragia cerebrale.

Interazioni e popolazioni a rischio

- Belzutifan è metabolizzato principalmente da UGT2B17 e CYP2C19 e induce CYP3A4; in modo dipendente dalla concentrazione la co-somministrazione con inibitori di UGT2B17 o CYP2C19 può aumentare l'esposizione a belzutifan e può aumentare incidenza/severità delle reazioni avverse — monitorare per anemia e ipossia e considerare riduzione della dose come raccomandato (vedere paragrafo 4.5 del RCP).
- La co-somministrazione con substrati sensibili di CYP3A4 (inclusi contraccettivi ormonali) può diminuirne le concentrazioni e ridurne l'efficacia; evitare la co-somministrazione quando possibile. Le pazienti che usano contraccettivi ormonali devono essere informate del rischio di fallimento contraccettivo (vedere paragrafo 4.5, 4.6 del RCP).
- I pazienti che sono metabolizzatori lenti sia di UGT2B17 che di CYP2C19 presentano esposizioni maggiori e devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4, 5.2 e 4.8 del RCP).

Allattamento

Non sono disponibili dati sulla presenza di belzutifan nel latte materno; a causa della possibilità di gravi reazioni avverse nei neonati, non allattare durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6 del RCP).

Guida di veicoli e uso di macchinari

Belzutifan può provocare capogiro e stanchezza; può alterare la capacità di guidare veicoli e usare macchinari; i pazienti devono essere avvisati di non guidare né usare macchinari finché non sono certi di non avere effetti dovuti alla terapia (vedere paragrafo 4.7 del RCP).

Informazioni sugli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè sostanzialmente "senza sodio" (vedere paragrafo 4.4 e 6.1 del RCP).

Effetti indesiderati rilevanti

- Riassunto del profilo di sicurezza (dati RCP)
 - La sicurezza è stata valutata in studi clinici su 576 pazienti (dose raccomandata 120 mg una volta al giorno).
 - Reazioni avverse più comuni: anemia (84,2%), stanchezza (42,7%), nausea (24,1%), dispnea (21,4%), capogiro (17,9%) e ipossia (16,3%) (vedere paragrafo 4.8 del RCP).
 - Reazioni avverse di Grado 3 o 4 più comuni: anemia (28,8%) e ipossia (12,2%).
 - Reazioni avverse gravi più comuni: ipossia (7,1%), anemia (4,7%) e dispnea (1,2%).
 - Reazioni avverse che hanno portato all'interruzione della somministrazione: anemia (7,1%), ipossia (5,4%), stanchezza (2,6%), nausea (2,4%), dispnea (1,7%), capogiro (1,6%).
 - Reazioni avverse che hanno portato a riduzione della dose: ipossia (6,3%), anemia (3,8%), stanchezza (1,7%).
- Tabella riassuntiva delle reazioni avverse (frequenze dal RCP)
 - Molto comune ($\geq 1/10$): anemia; capogiro; emorragia; dispnea; ipossia; nausea; stanchezza.
 - Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): aumento di peso.
 - Gradi 3–4: anemia e ipossia sono elencate come molto comuni per tutti i gradi e molto comuni anche per Grado 3–4 (vedere Tabella 2 del RCP).
- Reazioni emorragiche
 - Sono stati riportati diversi eventi di sanguinamento (inclusi ematuria, emottisi, contusione ed epistassi). È stato osservato almeno un caso fatale di emorragia nel SNC.
- Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) al sito: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse> (vedere paragrafo 4.8 del RCP).