

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **WELIREG®**

Comprimés de belzutifan

Comprimés à 40 mg pour administration orale

Agent antinéoplasique

Merck Canada Inc.  
16750, route Transcanadienne  
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7  
[www.merck.ca](http://www.merck.ca)

Date de l'autorisation initiale :  
2022-07-11

Date de révision :  
2023-07-10

Numéro de contrôle de la présentation : 270609

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	2023-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-07

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose omise.....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>7</b>
7.1 Populations particulières .....	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	9
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées .....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	10
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques.....	11
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	13
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres	

	données quantitatives .....	15
	8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	16
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>16</b>
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
	9.4 Interactions médicament-médicament .....	17
	9.5 Interactions médicament-aliment .....	17
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	17
	9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire .....	17
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>17</b>
	10.1 Mode d'action .....	17
	10.2 Pharmacodynamie.....	17
	10.3 Pharmacocinétique.....	18
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>20</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>21</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>21</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>21</b>
	14.1 Études cliniques par indication.....	21
	Adénocarcinome rénal (AR), hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) et tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp) associés à la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) .....	21
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>23</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>23</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

WELIREG® (belzutifan) est indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints de la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) qui ont besoin d'un traitement contre un adénocarcinome rénal (AR) non métastatique, des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp) non métastatiques associés à cette maladie et qui n'ont pas besoin de subir d'intervention chirurgicale pour ces cancers dans l'immédiat.

L'efficacité chez les patients atteints d'un AR, d'hémangioblastomes du SNC ou de TNEp associés à la maladie de VHL s'appuie sur le taux de réponse objective et la durée de la réponse dans une étude menée auprès d'un seul groupe (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Les données disponibles sur l'utilisation de WELIREG® chez les patients âgés de 65 ans et plus sont peu nombreuses.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- WELIREG® est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE »](#).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

Toxicité embryofœtale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#))

- L'exposition à WELIREG® pendant la grossesse peut être nocive pour l'embryon et le fœtus.
- Vérifiez s'il y a présence de grossesse avant l'instauration du traitement avec WELIREG®.
- Informez les patients de ces risques et de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception non hormonale.
- WELIREG® peut compromettre l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Il faut vérifier si les femmes aptes à procréer sont enceintes ou non avant d'instaurer le traitement avec WELIREG® (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières](#)).

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de WELIREG® est de 120 mg (trois comprimés de 40 mg) administrés par voie orale une fois par jour, avec ou sans aliments (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Les comprimés doivent être avalés entiers. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable.

#### Directives en matière d'ajustement posologique

Le tableau 1 présente un résumé des ajustements de la posologie de WELIREG® en cas d'effets indésirables.

Tableau 1 – Ajustements posologiques recommandés

Effet indésirable	Sévérité*	Ajustement posologique
Anémie (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> )	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"><li>• Suspendre le traitement jusqu'à ce que la sévérité de l'effet indésirable diminue et passe au grade 2 ou moins.</li><li>• Reprendre le traitement à raison d'une dose réduite (réduction de 40 mg) ou le cesser, selon la sévérité et la persistance de l'anémie.</li></ul>
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Suspendre le traitement jusqu'à ce que la sévérité de l'effet indésirable diminue et passe au grade 2 ou moins.</li><li>• Reprendre le traitement à raison d'une dose réduite (réduction de 40 mg) ou le cesser définitivement si la sévérité augmente et revient au grade 4.</li></ul>
Hypoxie (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> )	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Envisager de poursuivre ou de suspendre le traitement jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse.</li><li>• En cas de suspension du traitement, envisager de le reprendre à raison d'une dose réduite, selon la sévérité et la persistance de l'hypoxie.</li></ul>
	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"><li>• Suspendre le traitement jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse.</li><li>• Reprendre le traitement à raison d'une dose réduite (réduction de 40 mg) ou le cesser, selon la sévérité et la persistance de l'hypoxie.</li></ul>
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cesser définitivement le traitement.</li></ul>
Autres effets indésirables (voir <a href="#">8 EFFETS INDÉSIRABLES</a> )	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"><li>• Suspendre l'administration de la dose jusqu'à ce que le symptôme diminue et passe au grade 2 ou moins.</li><li>• Envisager de reprendre le traitement à raison d'une dose réduite (réduction de 40 mg).</li><li>• Cesser définitivement le traitement avec WELIREG® si un effet indésirable de grade 3 réapparaît.</li></ul>
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cesser définitivement le traitement.</li></ul>

\* Fondée sur l'échelle CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (NCI) des États-Unis, version 4.0.

**Enfants** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Les données disponibles sur l'utilisation de WELIREG® chez les patients âgés de 65 ans et plus sont peu nombreuses. D'après les modélisations pharmacocinétiques de population, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

**Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe 60 à 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou modérée (DFGe 30 à 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). WELIREG® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe 15 à 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) [voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)].

**Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST] > LSN ou bilirubine totale > 1 à 1,5 x LSN et tout taux d'AST). WELIREG® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (bilirubine totale > 1,5 x LSN et tout taux d'AST) [voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)].

**Polymorphisme génétique de l'UGT2B17 et du CYP2C19** : Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients qui sont des métaboliseurs lents de l'UGT2B17 et du CYP2C19 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

#### 4.4 Administration

WELIREG® est administré avec ou sans aliments (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Les comprimés doivent être avalés entiers. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable.

#### 4.5 Dose omise

Si un patient omet de prendre une dose de WELIREG®, il peut la prendre dès que possible, le même jour. Le calendrier d'administration quotidien habituel de WELIREG® doit être repris le jour suivant. Il ne faut pas prendre de comprimé supplémentaire pour compenser la dose omise. Si des vomissements surviennent à tout moment après l'administration de WELIREG®, la dose ne doit pas être reprise. La dose suivante doit être prise le lendemain.

## 5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage avec WELIREG®. En cas de surdose soupçonnée, il faut envisager de suspendre le traitement avec WELIREG® et d'instaurer des soins de soutien, si nécessaire. Une dose quotidienne totale de 240 mg (soit 120 mg deux fois par jour ou 240 mg une fois par jour) constitue la dose de WELIREG® la plus élevée ayant été étudiée sur le plan clinique. Les effets indésirables observés chez les patients qui ont reçu une dose supérieure à 120 mg une fois par jour étaient généralement semblables à ceux observés aux autres doses. Les effets toxiques limitant la dose comprenaient une hypoxie de grade 3 (120 mg deux fois par jour) et une thrombopénie de grade 4 (240 mg une fois par jour).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 40 mg / belzutifan	Alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, laque d'aluminium FD & C bleu n° 2, mannitol, polyéthylène glycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium, succinate d'acétate d'hypromellose et talc.

### Description

Comprimés de WELIREG® à 40 mg : comprimé enrobé par film de couleur bleue, de forme ovale et portant l'inscription « 177 » sur un côté. Offerts en flacon de 90 comprimés avec un déshydratant.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets du médicament sur la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine n'ont fait l'objet d'aucune étude. Des étourdissements et de la fatigue peuvent survenir après l'administration de WELIREG®, ce qui pourrait influencer sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### Hématologique

#### Anémie :

Dans une étude clinique (étude 004) sur l'emploi de WELIREG® dans le traitement de patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL, une anémie a été signalée chez 55 patients (90,2 %). Une anémie de grade 3 est survenue chez 7 patients (11,5 %) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le temps médian écoulé avant l'apparition d'une anémie, peu importe le grade, était de 30 jours (intervalle : 1 jour à 8,38 mois). Parmi les 14 patients qui ont été traités avec un médicament stimulant l'érythropoïèse, 5 ont reçu à la fois ce médicament et des transfusions sanguines, et 9 ont reçu seulement ce médicament. Les patients ont reçu un médicament stimulant l'érythropoïèse en fonction du taux d'hémoglobine ainsi qu'à la discrétion du médecin. Dans une autre étude clinique (étude 001) portant sur le traitement de tumeurs solides à un stade avancé non associées à la maladie de VHL au moyen de la même dose de WELIREG®, une anémie a été signalée chez 44 patients (75,9 %). Une anémie de grade 3 est survenue chez 16 patients (27,6 %).

Il faut évaluer la présence d'une anémie avant d'instaurer le traitement avec WELIREG<sup>®</sup>, puis surveiller régulièrement son apparition tout au long du traitement. En cas d'apparition d'une anémie de grade 3, il faut suspendre le traitement avec WELIREG<sup>®</sup> et traiter l'anémie conformément à la pratique médicale courante jusqu'à ce qu'elle s'atténue et passe au grade 2 ou moins. En cas d'anémie récurrente de grade 3, il faut cesser le traitement avec WELIREG<sup>®</sup>. Il faut suspendre le traitement avec WELIREG<sup>®</sup> en cas d'apparition d'une anémie de grade 4, et le cesser définitivement en cas d'anémie récurrente de grade 4 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Dans une étude de phase I, on a trouvé un effet de base significatif ( $\leq 120$  g/L) concernant le risque d'anémie de grade 3 ou plus.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Il faut mesurer le taux de saturation en oxygène à l'aide de l'oxymétrie de pouls avant d'instaurer le traitement avec WELIREG<sup>®</sup>, puis l'évaluer de façon périodique tout au long du traitement. Certains patients peuvent présenter une hypoxie asymptomatique; les professionnels de la santé, à leur discrétion, peuvent demander aux patients de surveiller leur taux de saturation en oxygène à leur domicile.

Il faut évaluer la présence d'une anémie avant d'instaurer le traitement avec WELIREG<sup>®</sup>, puis surveiller régulièrement son apparition tout au long du traitement.

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)

- **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée concernant les effets de WELIREG<sup>®</sup> sur la fertilité chez l'humain. Les résultats obtenus chez les animaux indiquent que WELIREG<sup>®</sup> peut altérer la fertilité chez les hommes et les femmes aptes à procréer (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Le caractère réversible des effets sur la fertilité est inconnu. Les patients doivent être informés de ce risque potentiel. Il faut discuter de la planification familiale avec les patients, au besoin.

- **Risque tératogène**

**Toxicité embryofœtale :**

Les résultats obtenus chez les animaux indiquent que WELIREG<sup>®</sup> peut être nocif pour le fœtus, et peut notamment entraîner une perte fœtale, chez l'humain (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). En raison du risque potentiel pour le fœtus, il faut recommander aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode contraceptive sans hormones hautement efficace durant leur traitement avec WELIREG<sup>®</sup> et pendant au moins une semaine après l'administration de la dernière dose. L'utilisation de WELIREG<sup>®</sup> peut réduire l'efficacité des contraceptifs non hormonaux (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Il faut vérifier si les femmes aptes à procréer sont enceintes ou non avant d'instaurer le traitement avec WELIREG<sup>®</sup>

Il faut également recommander aux hommes dont les partenaires féminines sont aptes à procréer d'utiliser une méthode contraceptive hautement efficace pendant leur traitement avec WELIREG<sup>®</sup> et durant au moins une semaine après l'administration de la dernière dose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

## Respiratoire

### Hypoxie :

Lors d'une étude clinique (étude 004) sur l'emploi de WELIREG® dans le traitement de patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL, une hypoxie de grade 3 a été signalée chez un patient (1,6 %) [voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)]. Dans une étude clinique de phase I (étude 001) portant sur le traitement de tumeurs solides à un stade avancé non associées à la maladie de VHL au moyen de la même dose de WELIREG®, une hypoxie a été signalée chez 17 patients (29,3 %) et une hypoxie de grade 3, chez 9 patients (15,5 %).

Il faut mesurer le taux de saturation en oxygène à l'aide de l'oxymétrie de pouls avant d'instaurer le traitement avec WELIREG®, puis l'évaluer de façon périodique tout au long du traitement. Certains patients peuvent présenter une hypoxie asymptomatique; les professionnels de la santé, à leur discrétion, peuvent demander aux patients de surveiller leur taux de saturation en oxygène à leur domicile. Dans le cas d'une hypoxie de grade 2, traitez conformément à la pratique médicale courante et envisagez de poursuivre ou de suspendre le traitement avec WELIREG®. Si l'on suspend le traitement, il convient de le reprendre à raison d'une dose réduite selon la sévérité de l'hypoxie. En cas d'hypoxie de grade 3, il faut suspendre le traitement avec WELIREG® jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse et traiter conformément à la pratique médicale courante. Il convient de le reprendre à raison d'une dose réduite ou de le cesser selon la sévérité de l'hypoxie. En cas d'hypoxie récurrente, il faut cesser le traitement. En cas d'hypoxie de grade 4, il faut cesser définitivement le traitement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Les résultats d'études menées chez les animaux indiquent que WELIREG® peut être nocif pour le fœtus, et peut notamment entraîner une perte fœtale, lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les risques associés au médicament ne peuvent toutefois pas être évalués en raison de l'absence de données sur l'utilisation de WELIREG® chez les femmes enceintes. Les femmes aptes à procréer doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus.

Le risque général approximatif d'anomalies congénitales majeures et d'avortement spontané dans la population faisant l'objet de l'indication est inconnu.

Pour plus de renseignements sur la contraception pour les femmes aptes à procréer ou les hommes, veuillez consulter la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes](#).

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si WELIREG® ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain et il n'existe aucune donnée quant à leurs effets sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. La prudence est de mise, puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain. En raison du risque d'effets indésirables graves chez les enfants allaités, il faut conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant leur traitement avec WELIREG® et durant au moins une semaine après l'administration de la dernière dose.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité de WELIREG® n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : D'après les modélisations pharmacocinétiques de population, aucun ajustement de la posologie de WELIREG® n'est recommandé chez les personnes âgées (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). L'étude de phase II (étude 004) comptait deux (3,3 %) patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL et âgés de 65 ans ou plus (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Dans l'étude 001 de phase I, 24 (41,4 %) patients étaient atteints de tumeurs solides à un stade avancé non associées à la maladie de VHL et âgés de 65 ans ou plus. Selon le nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus, le profil d'innocuité chez ces patients ne semblait pas différent de celui chez les patients de moins de 65 ans.

### 7.1.5 Insuffisance rénale

WELIREG® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### 7.1.6 Insuffisance hépatique

WELIREG® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### 7.1.7 Polymorphisme génétique de l'UGT2B17 et du CYP2C19

WELIREG® est principalement métabolisé par les enzymes UGT2B17 et CYP2C19. On prévoit que l'exposition à WELIREG® des personnes qui sont des métaboliseurs lents de l'UGT2B17 et du CYP2C19 devrait être 2,3 fois plus élevée ( $ASC_{0-24h}$  à l'état d'équilibre) que chez des métaboliseurs intermédiaires de l'UGT2B17 ou des personnes qui ne sont pas des métaboliseurs lents du CYP2C19 en ce qui concerne la dose recommandée. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

La fréquence des métaboliseurs lents de l'UGT2B17 et du CYP2C19 chez certaines populations est décrites ci-dessous :

*Métaboliseurs lents de l'UGT2B17* : 15 % des Blancs, 11 % des Latino-Américains, 6 % des Afro-Américains, 38 % des Asiatiques du Sud et 70 % des Asiatiques de l'Est

*Métaboliseurs lents du CYP2C19* : 2 % des Blancs, 1 % des Latino-Américains, 5 % des Afro-Américains, 8 % des Asiatiques du Sud et 13 % des Asiatiques de l'Est

*Métaboliseurs lents tant de l'UGT2B17 que du CYP2C19* : 0,3 % des Blancs, 0,1 % des Latino-Américains, 0,3 % des Afro-Américains, 3 % des Asiatiques du Sud et 9 % des Asiatiques de l'Est

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables d'importance clinique suivants sont abordés ailleurs dans la monographie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) :

- Anémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Hypoxie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

L'innocuité de WELIREG® a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique (étude 004) ouverte de phase II menée auprès d'un seul groupe chez 61 patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL et qui n'avaient pas besoin de subir d'intervention chirurgicale immédiate. Les patients admis à l'étude présentaient aussi d'autres tumeurs associées à la maladie de VHL, notamment des lésions pancréatiques, des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) et des hémangioblastomes de la rétine. Les patients étaient traités avec WELIREG® à 120 mg une fois par jour. La durée médiane d'exposition à WELIREG® était de 37,3 mois (intervalle : 1,9 à 46,1 mois), et 90 % des patients y ont été exposés 18 mois ou plus.

#### *Effets indésirables survenus en cours de traitement*

Dans le cadre de l'étude 004 (étude pivot), un effet indésirable survenu en cours de traitement (EISCT) a été signalé par tous les 61 patients qui ont reçu WELIREG®. Les EISCT les plus fréquemment observés (fréquence de  $\geq 20$  %) dans le traitement avec WELIREG® étaient l'anémie (90,2 %), la fatigue (73,8 %), les maux de tête (47,5 %), les étourdissements (45,9 %), les nausées (39,3 %), la dyspnée (26,2 %), la myalgie (24,6 %), la constipation (23,0 %), l'arthralgie (21,3 %) et la vision floue (21,3 %).

Des effets indésirables de grade 3 ou plus se sont produits chez 44,3 % des patients, dont des effets indésirables de grade 3, de grade 4 et de grade 5 observés chez 36,1 %, 4,9 % et 3,3 % des patients, respectivement. Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents étaient l'anémie (11,5 %), l'hypertension (9,8 %) et la fatigue (4,9 %). Trois (4,9 %) EISCT de grade 4 (embolie, décollement de la rétine et occlusion de la veine rétinienne) et deux (3,3 %) EISCT de grade 5 (tentative de suicide et toxicité à différents agents) se sont produits.

Des EISCT graves ont été signalés chez 29,5 % des patients; les seuls effets indésirables graves signalés chez plus d'un participant étaient l'hémorragie intracrânienne et l'embolie (chacun signalé chez 2 participants atteints d'un hémangioblastome du SNC associé à la maladie de VHL [3,3 %]).

Les EISCT menant à l'interruption du traitement les plus fréquemment signalés ( $\geq 3$  %) étaient la fatigue (11,5 %), les nausées (9,8 %), les maux de tête (6,6 %), les étourdissements (4,9 %), le syndrome pseudogrippal (4,9 %), les douleurs abdominales (3,3 %), l'anémie (3,3 %), la COVID-19 (3,3 %), l'hémorragie intracrânienne (3,3 %), la syncope (3,3 %) et les vomissements (3,3 %).

Les EISCT les plus fréquents qui ont entraîné une réduction de la dose de WELIREG® étaient la fatigue (8,2 %) et l'anémie (3,3 %). Aucun autre effet indésirable menant à une réduction de la dose n'a été signalé par plus d'un patient.

Les EISCT ont entraîné des arrêts définitifs du traitement avec WELIREG® chez quatre patients (6,6 %) (étourdissements de grade 1, hémorragie intracrânienne de grade 2, toxicité à différents agents de grade 5 et tentative de suicide de grade 5).

## **8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques**

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'études cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité de WELIREG® a été évaluée chez la totalité des 61 patients inscrits à l'étude clinique pivot de phase II (étude 004) menée dans un seul groupe et atteints d'un AR non métastatique associé à la maladie de VHL qui ont reçu au moins une dose de 120 mg de WELIREG® en monothérapie. Dans le cadre de l'étude 004, la durée médiane d'exposition a été de 37,3 mois (intervalle : 1,9 à 46,1 mois). L'âge médian était de 41 ans (intervalle : 19 à 66 ans), et 3,3 % des patients étaient âgés d'au moins 65 ans. Les effets indésirables survenus en cours de traitement signalés chez au moins 10 % des patients sont énumérés au tableau 3.

**Tableau 3 – Effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 10 % des patients traités avec WELIREG® (étude 004)**

	WELIREG® N = 61	
	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Anémie	55 (90)	7 (11)
<b>Affections oculaires</b>		
Déficience visuelle <sup>†</sup>	17 (28)	2 (3)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Nausées	24 (39)	0
Constipation	14 (23)	0
Douleur abdominale <sup>‡</sup>	14 (23)	0
Diarrhée	11 (18)	1 (2)
Vomissements	7 (11)	0
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Fatigue <sup>§</sup>	46 (75)	3 (5)
Œdème périphérique	9 (15)	0
<b>Infections</b>		
COVID-19 <sup>a</sup>	8 (13)	1 (2)
Infection des voies respiratoires supérieures <sup>¶</sup>	14 (23)	0
Infection urinaire	8 (13)	1 (2)
<b>Investigations</b>		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	12 (20)	0
Gain de poids	10 (16)	1 (2)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	7 (11)	0
Augmentation de la créatininémie	7 (11)	0
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	13 (21)	0
Dorsalgie	11 (18)	0
Myalgie	15 (25)	1 (2)
Spasmes musculaires	7 (11)	0
<b>Affections du système nerveux</b>		
Maux de tête <sup>#</sup>	30 (49)	0
Étourdissements <sup>♯</sup>	28 (46)	0
Trouble de l'attention	8 (13)	0
<b>Affections psychiatriques</b>		

	<b>WELIREG®</b>	
	<b>N = 61</b>	
	<b>Tous les grades</b>	<b>Grades 3 et 4</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Insomnie	9 (15)	0
Anxiété	7 (11)	0
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Dyspnée	16 (26)	1 (2)
Toux	7 (11)	0
<b>Affections vasculaires</b>		
Hypertension	9 (15)	6 (10)

<sup>†</sup> Notamment déficience visuelle, vision floue, occlusion de la veine rétinienne et décollement de la rétine

<sup>‡</sup> Notamment inconfort abdominal, douleur abdominale, douleur dans le haut de l'abdomen et douleur dans le bas de l'abdomen

<sup>§</sup> Notamment fatigue et asthénie

<sup>¶</sup> Notamment bronchite, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures et infection virale des voies respiratoires supérieures

<sup>#</sup> Notamment maux de tête et migraine

<sup>▷</sup> Notamment étourdissement et vertige

<sup>◻</sup> Notamment COVID-19, pneumonie causée par la COVID-19 et syndrome post-COVID-19

Dans le cadre d'une étude clinique (étude 004) visant à évaluer WELIREG® pour le traitement des patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL, on a observé une hypoxie de grade 3 chez un patient (1,6 %). Ce cas d'hypoxie s'est produit dans les deux premiers mois suivant l'instauration du traitement chez un patient atteint d'une maladie pulmonaire restrictive non diagnostiquée et asymptomatique. Ce patient n'a pas reçu d'oxygène supplémentaire et a été pris en charge avec une réduction de dose pour passer à 80 mg une fois par jour sans récurrence d'hypoxie. Dans une autre étude clinique (étude 001) visant à évaluer le traitement de tumeurs solides à un stade avancé non associées à la maladie de VHL en administrant la même dose de WELIREG®, on a observé une hypoxie chez 18 patients (31 %), et une hypoxie de grade 3 chez 12 patients (20,7 %).

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Voici une liste de termes désignant des effets indésirables survenus en cours de traitement à une fréquence de  $\geq 1$  % et de  $< 10$  %.

**Actes médicaux et chirurgicaux :** cholécystectomie

**Affections cardiaques :** bradycardie sinusale, épanchement péricardique, tachycardie sinusale, angine de poitrine, dissection d'une artère coronaire, dysfonctionnement du ventricule gauche, tachycardie, palpitations, hypertrophie atriale

**Affections de l'oreille et du labyrinthe :** acouphènes, douleur à l'oreille externe, douleur auriculaire, dysfonction de la trompe d'Eustache, production excessive de cérumen, hypoacousie, épanchement dans la région mastoïdienne, épanchement dans l'oreille moyenne, gêne à l'oreille, inflammation de l'oreille externe, inflammation de l'oreille moyenne

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** prurit, éruption maculopapuleuse, éruption cutanée, ulcère de décubitus, dermatite acnéiforme, trouble cutané, exfoliation de la peau, alopecie, ampoule, dermatite de contact, éruption cutanéomuqueuse, strie unguéale, onycholyse, éruption prurigineuse, décoloration de la peau, odeur corporelle anormale, trouble des glandes sudoripares, urticaire, xérodémie, sécheresse de la peau, pétéchie

**Affections des organes de reproduction et du sein :** douleur pelvienne, dysménorrhée, symptômes ménopausiques, lésion vaginale, sécheresse vulvo-vaginale, azoospermie, saignement menstruel abondant, saignement utérin anormal, masse du sein, dysfonctionnement érectile, gynécomastie, règles irrégulières, kyste de l'ovaire, atrophie testiculaire

**Affections du rein et des voies urinaires :** pollakiurie, urgence mictionnelle, douleur dans la région rénale, atteinte rénale aiguë, nycturie, hématurie, incontinence urinaire, spasmes de la vessie, néphrolithiase, diminution du débit d'urine

**Affections du système immunitaire :** allergies saisonnières, allergie au produit de contraste, hypersensibilité, réaction anaphylactique

**Affections du système nerveux :** dysgueusie, syncope, tremblement, hyperesthésie, hypoesthésie, neuropathie sensorielle périphérique, somnolence, présyncope, baisse du niveau de conscience, convulsion, trouble cognitif, dysesthésie, troubles de la mémoire, hémorragie intracrânienne, perte de conscience, névralgie, sciatique, paresthésie, aphasie, dysarthrie, hémiparésie, paralysie du nerf sciatique poplité externe, syndrome des jambes sans repos

**Affections endocriniennes :** hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne

**Affections gastro-intestinales :** stomatite, distension abdominale, gastrite, douleur buccale, ulcère aphteux, colite, kyste buccal, sécheresse buccale, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, hémorragie hémorroïdaire, hémorroïdes, œdème des lèvres

**Affections hématologiques et du système lymphatique :** hypotransferrinémie, lymphadénopathie

**Affections hépatobiliaires :** colique biliaire

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** douleur cervicale, faiblesse musculaire, douleur thoracique musculosquelettique, douleur musculosquelettique, douleur à la mâchoire, épanchement articulaire, douleur au flanc, douleur aux extrémités

**Affections oculaires :** sécheresse oculaire, larmoiement accru, diplopie, hémorragie conjonctivale, irritation oculaire, photophobie, corps flottants vitréens, blépharite, myopie, gêne oculaire, œdème périorbitaire, presbytie, hémorragie rétinienne, trouble vasculaire rétinien, douleur oculaire, hémorragie du vitré

**Affections psychiatriques :** humeur dépressive, dysphorie, dépression majeure, altération de l'humeur, dépression, trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention, hallucinations hypnopompiques, tentative de suicide

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : syndrome de toux provenant des voies aériennes supérieures, hypoxie, dysphonie, épistaxis, hypertrophie des amygdales, douleur oropharyngée, congestion nasale, rhinite allergique

**Affections vasculaires** : hypotension, hypotension orthostatique, bouffées de chaleur, embolie

**Infections et infestations** : conjonctivite, otite moyenne, grippe, cystite, diverticulite, rhinite, infection virale, orgelet, zona, teigne du corps, infection à *Borrelia*, infection oculaire, folliculite, gastro-entérite virale, infection par *Helicobacter*, réactivation du virus de l'herpès (herpès simplex), infection unguéale, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires, infection scrotale, amygdalite streptococcique, infection à entérocoques des voies urinaires, cellulite, otite moyenne chronique, pneumonie, éruption cutanée pustuleuse

**Investigations** : diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de neutrophiles, augmentation du taux sanguin de cholestérol, diminution du nombre de réticulocytes, diminution du nombre de lymphocytes, diminution du nombre de plaquettes, augmentation du taux sanguin de bilirubine, augmentation du taux d'amylase, diminution du fer sanguin, augmentation de la concentration d'adrénaline, diminution du débit de filtration glomérulaire, présence de nitrites dans les urines, augmentation de la pression systolique au ventricule droit, perte de poids, augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, augmentation de la pression intraoculaire, augmentation du taux de lipase, résultat positif au test de dépistage du SRAS-CoV-2

**Lésions, intoxications et complications d'interventions** : chute, contusion, piqûre d'arthropode, exposition à des maladies transmissibles, blessure au visage, douleur au site d'incision, déchirure musculaire, complications associées à une intervention oculaire, fracture des côtes, lacération cutanée, brûlure thermique, toxicité à différents agents, entorse d'un ligament, douleur lors d'une intervention, fracture rachidienne

**Problèmes de produit** : perturbations liées au dispositif

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : diminution de l'appétit, hyperglycémie, hypermagnésémie, hypoglycémie, déshydratation, hyperkaliémie, hypophosphatémie, hyponatrémie, carence en vitamine D, hypokaliémie, diabète sucré, carence en fer

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : douleur thoracique non cardiaque, frissons, malaise, trouble de la démarche, complication associée au dispositif, œdème localisé, interaction médicamenteuse, sensation anormale, œdème généralisé, enflure périphérique, sensation de corps étranger, intolérance à la chaleur, gêne thoracique, douleur, nodule, pyrexie, douleur thoracique, syndrome pseudogrippal

**Tumeurs bénignes, malignes et non précisées** : cancer de la vulve, cancer du poumon non à petites cellules

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives**

##### **Conclusions de l'étude clinique :**

Le tableau 4 présente les résultats de laboratoire anormaux pertinents sur le plan clinique.

**Tableau 4 – Aggravation de certaines anomalies dans les résultats d’analyse de laboratoire (> 10 %) par rapport aux valeurs initiales chez des patients qui ont reçu WELIREG® dans l’étude 004**

Anomalies observées dans les résultats d’analyse de laboratoire*	WELIREG® (N = 61)	
	Grades 1 à 4 (%)	Grades 3 et 4 (%)
<b>Biochimiques</b>		
Augmentation de la créatinine	67	0
Augmentation du taux de glucose	56	7
Augmentation du taux de potassium	13	0
Augmentation du taux d’ALAT	21	0
Augmentation du taux d’ASAT	18	0
Diminution de la calcémie (corrigée)	11	0
Diminution de la phosphatémie	11	2
Augmentation du taux de magnésium	31	2
Augmentation du taux de sodium	11	0
<b>Hématologiques</b>		
Diminution du taux d’hémoglobine	93	10
Diminution du nombre de leucocytes	13	0
Diminution du nombre de plaquettes	11	0
Diminution du nombre de lymphocytes (diminution de la numération de lymphocytes)	38	2

\* Le dénominateur utilisé pour calculer le taux est basé sur tous les patients de la population dans l’analyse de l’innocuité.

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Sans objet.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* et pharmacogénomiques indiquent que WELIREG® est métabolisé par l’UGT2B17 et par le CYP2C19.

#### *Évaluation in vitro des interactions médicamenteuses*

WELIREG® est un substrat de l’UGT2B17, du CYP2C19 et du CYP3A4. WELIREG® n’est pas un inhibiteur des enzymes du CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4). WELIREG® est un faible substrat des transporteurs P-gp, OATP1B1 et OATP1B3. WELIREG® n’est pas un inducteur du CYP1A2 ou du CYP2B6; cependant, il est un inducteur modéré du CYP3A4. WELIREG® n’inhibe pas les transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 ou MATE1, mais inhibe le transporteur MATE2K. L’inhibition du transporteur OCT1 ne peut être exclue.

## 9.4 Interactions médicament-médicament

### Effets de WELIREG® sur d'autres médicaments

Des études *in vitro* ont montré que WELIREG® est un inducteur du CYP3A4. Selon l'analyse des modélisations pharmacocinétiques fondées sur des données physiologiques, on prévoit que l'administration concomitante de WELIREG® à une dose de 120 mg une fois par jour avec le midazolam (un substrat sensible du CYP3A) diminuera l'ASC de ce dernier d'environ 50 à 70 %. L'administration de WELIREG® avec des composés qui sont des substrats du CYP3A (dont les contraceptifs hormonaux) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques et une réduction de l'efficacité de ces derniers.

### Effets d'autres médicaments sur WELIREG®

Selon l'analyse des modélisations pharmacocinétiques fondées sur des données physiologiques, l'administration concomitante avec des inhibiteurs de l'UGT2B17 ou du CYP2C19 devrait entraîner une augmentation de l'exposition plasmatique à WELIREG®. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs de l'UGT2B17 ou du CYP2C19.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Un repas riche en matières grasses et en calories prolonge le  $T_{max}$  de WELIREG®, mais n'a pas d'effet clinique significatif sur l'exposition (voir [10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#)). Aucune interaction avec d'autres aliments n'a été établie.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

## 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

Le belzutifan est un inhibiteur du facteur induit par l'hypoxie 2 alpha (HIF-2 $\alpha$ ), un facteur de transcription qui joue un rôle dans la détection de l'oxygène en régulant les gènes qui favorisent l'adaptation à l'hypoxie. Sous des taux d'oxygène normaux, la protéine VHL cible le HIF-2 $\alpha$  pour la dégradation dans le système ubiquitine-protéasome. Le manque de protéine VHL fonctionnelle entraîne la stabilisation et l'accumulation du HIF-2 $\alpha$ . Après la stabilisation, le facteur de transcription HIF-2 $\alpha$  intègre le noyau par translocation et interagit avec le facteur induit par l'hypoxie 1 bêta (HIF-1 $\beta$ ) pour former un complexe transcriptionnel qui régule l'expression des gènes en aval, dont des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, l'angiogenèse et la croissance tumorale. Le belzutifan se lie au HIF-2 $\alpha$  et, sous des conditions d'hypoxie ou de détérioration de la fonction de la protéine VHL, bloque l'interaction du HIF-2 $\alpha$  et du HIF-1 $\beta$ , entraînant une réduction de l'expression des gènes cibles du HIF-1 $\beta$ . *In vivo*, le belzutifan a exercé une activité antitumorale dans des modèles de xénogreffe d'adénocarcinome rénal chez la souris.

## 10.2 Pharmacodynamie

Le traitement avec WELIREG® chez des patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL et ceux présentant des tumeurs solides à un stade avancé non associées à la maladie de VHL a entraîné une réduction de la concentration plasmatique d'érythropoïétine (EPO) qui s'est avérée proportionnelle à la dose et à l'exposition lors de l'administration de doses allant jusqu'à 120 mg une fois par jour. La suppression maximale de la concentration d'EPO a été observée après 2 semaines de traitement (diminution moyenne d'environ 60 % par rapport aux valeurs initiales). La concentration moyenne d'EPO

chez les patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL est graduellement revenue à son niveau initial après 12 semaines de traitement. La fréquence d'anémie de grade 3 a augmenté avec l'exposition accrue chez les patients dont la valeur initiale du taux d'hémoglobine était plus petite que 120 g/L (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### Électrophysiologie cardiaque

À la dose recommandée (120 mg une fois par jour) de WELIREG<sup>®</sup>, aucun effet pertinent sur le plan clinique n'a été observé sur l'intervalle QTc. D'après les modèles concentration-QTc de l'étude 004, la variation moyenne prévue par rapport aux valeurs initiales de l'intervalle QTcF était de 2,6 ms (IC à 90 % : 0,67 à 4,43) pour la dose de 120 mg une fois par jour (moyenne géométrique de la C<sub>max</sub> de 1,39 mcg/mL). Ces résultats étaient conformes avec l'analyse par point d'évaluation qui montre la moyenne de l'intervalle QTcF entre -5,3 ms à la semaine 9, avant l'administration de la dose, et à 5,7 ms à la semaine 1, deux heures après l'administration de la dose. La limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 90 % pour l'intervalle QTcF était sous 10 ms à tous les points d'évaluation.

### **10.3 Pharmacocinétique**

D'après un modèle d'analyse pharmacocinétique de population, les moyennes géométriques estimées à l'état d'équilibre de la C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>0-24 h</sub> du belzutifan à la dose de 120 mg une fois par jour chez 61 patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL sont présentées dans le tableau 5. L'état d'équilibre est atteint après environ 3 jours d'administration d'une dose unique quotidienne. La C<sub>max</sub> et l'ASC plasmatiques ont augmenté de façon proportionnelle de 20 mg à la dose recommandée de 120 mg.

**Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétiques de l'état d'équilibre estimés chez des patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL**

	<b>C<sub>max</sub> (mcg/mL)</b>	<b>ASC<sub>0-24 h</sub> (mcg•h/mL)</b>
Moyenne géométrique estimée à l'état d'équilibre (% de CV)	1,3 (42,2 %)	16,7 (52,3 %)

#### **Absorption :**

La concentration plasmatique maximale de WELIREG<sup>®</sup> a été atteinte 1 ou 2 heures après l'administration d'une dose de 120 mg par voie orale (T<sub>max</sub> médian).

Un repas riche en matières grasses et en calories a prolongé le temps écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale de WELIREG<sup>®</sup> d'environ 2 heures et n'a eu aucun effet significatif sur le plan clinique sur la C<sub>max</sub> (diminution de 35 %) ou sur l'ASC. Par conséquent, WELIREG<sup>®</sup> peut être pris avec ou sans aliments.

#### **Distribution :**

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre de WELIREG<sup>®</sup> après l'administration d'une dose orale est de 130 L. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques de WELIREG<sup>®</sup> est de 45 %. Le rapport entre les concentrations sanguines et plasmatiques de WELIREG<sup>®</sup> est de 0,88.

#### **Métabolisme :**

WELIREG<sup>®</sup> est principalement métabolisé par l'UGT2B17 et par le CYP2C19 ainsi que par le CYP3A4, dans une moindre mesure. Le glucuroconjugué de WELIREG<sup>®</sup>, un métabolite humain principal, n'inhibe pas le HIF-2 $\alpha$  et a un faible risque de causer des interactions médicamenteuses. Tant l'UGT2B17 que le CYP2C19 présentent des polymorphismes génétiques (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

## Élimination :

La clairance moyenne de WELIREG® est de 7,3 L/h et sa demi-vie d'élimination moyenne est de 14 heures.

Le métabolisme devrait être la principale voie d'élimination. L'excrétion rénale n'est pas une voie d'élimination importante.

## Populations et états pathologiques particuliers

D'après les modélisations pharmacocinétiques de population, l'âge (19 à 84 ans), le sexe, l'origine ethnique, la race, le poids corporel (42 kg à 166 kg), les aliments, l'insuffisance rénale légère (DFGe 60 à 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou modérée (DFGe 30 à 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et l'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST] > LSN ou bilirubine totale > 1 à 1,5 x LSN et tout taux d'AST) n'ont pas d'effet significatif sur le plan clinique sur la pharmacocinétique de WELIREG®. Des différences d'exposition d'une race à l'autre sont possibles en raison des fréquences variables des enzymes métabolisantes, de l'UGT2B17 et du CYP2C19.

- **Enfants** : Aucune étude n'a été réalisée avec WELIREG® chez les enfants.
- **Personnes âgées** : Les données disponibles sur l'utilisation de WELIREG® chez les patients âgés de 65 ans et plus sont peu nombreuses. D'après les modélisations pharmacocinétiques de population, l'âge (19 à 84 ans) n'a pas d'effet significatif sur le plan clinique sur les propriétés pharmacocinétiques de WELIREG®.
- **Insuffisance rénale** : D'après les modélisations pharmacocinétiques de population, aucune augmentation pertinente de l'exposition (ASC) estimée n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe 60 à 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> estimé selon l'équation MDRD) ou modérée (DFGe 30 à 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> estimé selon l'équation MDRD) par rapport aux valeurs normales (déterminée par le DFGe). Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Les propriétés pharmacocinétiques de WELIREG® n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Insuffisance hépatique** : D'après les modélisations pharmacocinétiques de population, aucune augmentation pertinente de l'exposition (ASC) estimée n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST] > LSN ou bilirubine totale > 1 à 1,5 x LSN et tout taux d'AST) par rapport aux valeurs normales. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Les propriétés pharmacocinétiques de WELIREG® n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Polymorphisme génétique de l'UGT2B17 et du CYP2C19** : WELIREG® est principalement métabolisé par l'UGT2B17 et le CYP2C19. On considère que les métaboliseurs lents sont des personnes qui n'ont pas d'activité enzymatique.

D'après les modélisations pharmacocinétique de population, on prévoit que l'exposition à WELIREG® des patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL qui sont des métaboliseurs lents de l'UGT2B17, du CYP2C19 ou des deux devrait être 1,5, 1,6 et 2,3 fois plus élevées ( $ASC_{0-24\text{ h}}$  à l'état d'équilibre), respectivement, que chez des métaboliseurs intermédiaires de l'UGT2B17 ou des personnes qui ne sont pas des métaboliseurs lents du CYP2C19 en ce qui concerne la dose recommandée. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé selon les analyses de la relation exposition-réponse en matière d'efficacité et d'innocuité.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver WELIREG® à la température ambiante, entre 15 °C à 30 °C.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

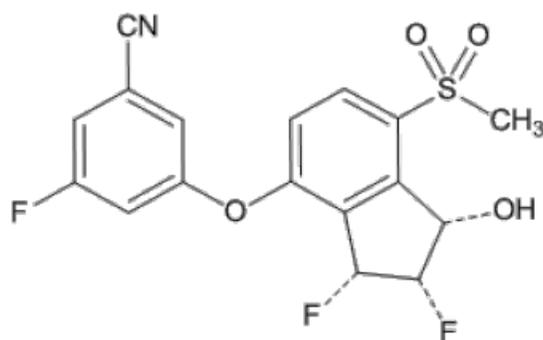
#### Substance pharmaceutique

Nom propre/nom usuel : Belzutifan

Nom chimique : 3-[[[(1S,2S,3R)-2,3-difluoro-2,3-dihydro-1-hydroxy-7-(méthylsulfonyl)-1H-indène-4-yl]oxy]-5-fluorobenzonitrile

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S; 383,34 daltons

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le belzutifan est une poudre blanche ou brun pâle soluble dans l'acétonitrile, le diméthoxyéthane et l'acétone, modérément soluble dans l'acétate d'éthyle, très légèrement soluble dans l'isopropanol et le toluène, et insoluble dans l'eau.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Études cliniques par indication

##### **Adénocarcinome rénal (AR), hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) et tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp) associés à la maladie de von Hippel-Lindau (VHL)**

L'efficacité de WELIREG® a été évaluée dans le cadre de l'étude 004 (NCT03401788), une étude clinique ouverte de phase II menée auprès de 61 patients atteints de la maladie de VHL qui présentaient au moins une tumeur solide mesurable (selon les critères RECIST, v. 1.1) localisée dans le rein et qui n'avaient pas besoin de subir d'intervention chirurgicale immédiate. Les patients admis à l'étude présentaient aussi d'autres tumeurs associées à la maladie de VHL, notamment des lésions pancréatiques, des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), des hémangioblastomes du SNC et des hémangioblastomes de la rétine, tels que déterminés par un comité d'examen central indépendant. Parmi les 61 participants, 50 présentaient des hémangioblastomes du SNC et 22, des TNEp. Les patients ont reçu WELIREG® à raison d'une dose de 120 mg une fois par jour. Les patients ont subi un examen radiologique environ 12 semaines après l'instauration du traitement, puis toutes les 12 semaines par la suite. Le traitement s'est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable. L'étude a exclu les patients qui présentaient des signes d'une maladie métastatique, qu'il s'agisse d'un AR ou d'une autre tumeur associée à la maladie de VHL, ceux qui avaient besoin de subir une intervention chirurgicale immédiate pour traiter une tumeur ou qui avaient subi une intervention chirurgicale lourde dans les 4 semaines précédant leur inscription à l'étude, ceux qui avaient présenté

un événement cardiovasculaire majeur dans les 6 mois précédant l'administration du médicament à l'étude et ceux qui avaient reçu des traitements à action générale antérieurs contre un AR associé à la maladie de VHL.

Les caractéristiques de la population à l'étude étaient les suivantes : l'âge médian était de 41 ans, 3,3 % avaient 65 ans ou plus, 52,5 % étaient des hommes, 90,2 % étaient de race blanche, 82,0 % avaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 0 et 16,4 % avaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 1. Soixante-dix-sept pour cent des patients avaient déjà subi des interventions chirurgicales en lien avec l'AR.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité du traitement contre l'AR associé à la maladie de VHL était le taux de réponse globale (TRG), mesuré au moyen d'une évaluation radiologique et oncologique intégrée (ROI) réalisée par le comité d'examen indépendant, conformément aux critères RECIST 1.1. Les autres paramètres d'évaluation de l'efficacité incluaient la durée de la réponse (DR) et le temps écoulé avant l'obtention d'une réponse. Les paramètres radiographiques ont été évalués par le comité d'examen indépendant selon les critères RECIST 1.1.

**Tableau 6 – Résumé du protocole et des caractéristiques démographiques de l'étude (étude 004)**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
MK-6482-004 (étude 004)	Au su	120 mg par voie orale	61	41 (19 à 66)	Hommes : 32 (52,5 %) Femmes : 29 (47,5 %)

Le tableau 7 présente les résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL dans le cadre de l'étude 004 après un suivi médian de 37,7 mois (intervalle : 4,2 à 46,1).

**Tableau 7 – Résultats quant à l'efficacité de WELIREG® dans le traitement de tumeurs d'AR associé à la maladie de VHL (étude 004)**

Paramètres principaux	WELIREG® 120 mg une fois par jour N = 61
<b>Taux de réponse globale*</b> n (%) (IC à 95 %)	39 (63,9 %) (50,6 % à 75,8 %)
Réponse complète	4 (6,6 %)
Réponse partielle	35 (57,4 %)
<b>Durée de la réponse<sup>‡</sup></b>	
Durée médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (5,4 <sup>+</sup> à 35,8 <sup>+</sup> )
% (n) de patients présentant une réponse ≥ 12 mois	35 (100,0 %)
<b>Temps écoulé avant l'obtention d'une réponse</b>	
Temps médian en mois (intervalle)	11,1 (2,7 à 30,5)

\* Réponse : meilleure réponse objective, soit une réponse complète ou partielle confirmée

<sup>‡</sup> Basées sur la méthode de Kaplan-Meier

<sup>+</sup> Indique une réponse soutenue

Les résultats figurant dans ce tableau montrent un suivi médian de 37,7 mois (intervalle : 4,2 à 46,1)

Les paramètres d'évaluation de l'efficacité du traitement contre d'autres tumeurs associées à la maladie de VHL comprenaient le TRG et la durée de la réponse, évalués par le comité d'examen indépendant selon les critères RECIST 1.1. Le tableau 8 présente ces résultats.

**Tableau 8 – Résultats quant à l'efficacité de WELIREG® dans le traitement d'autres tumeurs associées à la maladie de VHL**

Paramètre d'évaluation	WELIREG® 120 mg une fois par jour N = 61	
	Patients présentant des TNEp évaluable N = 22	Patients présentant des hémangioblastomes du SNC évaluable <sup>¥</sup> N = 50
<b>Taux de réponse globale*</b> n (%) (IC à 95 %)	20 (90,9 %) (70,8 % à 98,9 %)	22 (44 %) (30,0 % à 58,7 %)
Réponse complète	7 (31,8 %)	4 (8,0 %)
Réponse partielle	13 (59,1 %)	18 (36,0 %)
<b>Durée de la réponse<sup>‡</sup></b>		
Durée médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (11 <sup>+</sup> à 37,3 <sup>+</sup> )	Non atteinte (3,7 <sup>+</sup> à 38,7 <sup>+</sup> )
% (n) de patients présentant une réponse ≥ 12 mois	19 (100 %)	16 (90 %)
<b>Temps écoulé avant l'obtention d'une réponse</b>		
Temps médian en mois (intervalle)	8,2 (2,5 à 16,4)	5,4 (2,3 à 33,1)

\* Réponse : meilleure réponse objective, soit une réponse complète ou partielle confirmée

‡ Basées sur la méthode de Kaplan-Meier

+ Indique une réponse soutenue

¥ D'après l'analyse englobant la mesure de la tumeur solide et des éventuels composants kystiques associés. Les résultats figurant dans ce tableau montrent un suivi médian de 37,7 mois (intervalle : 4,2 à 46,1)

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

Le potentiel toxicologique du belzutifan a été évalué dans le cadre d'un traitement par voie orale chez le rat Sprague-Dawley et le chien (beagle). Une réduction des paramètres des globules rouges (nombre de globules rouges, hémoglobine et hématocrite) et des réticulocytes a été observée dans les deux modèles animaux après une exposition inférieure à celle qui est associée à la dose recommandée de 120 mg par jour chez l'humain.

Dans le cadre d'une étude de toxicité à doses répétées dans laquelle on a administré à des rats des doses de 2, 6, 20 ou 200 mg/kg/jour pendant 91 jours, le belzutifan a causé une atrophie/dégénérescence testiculaire irréversible d'au moins 0,2 fois plus élevée que l'exposition observée chez les humains

(selon l'ASC) à la dose cliniquement recommandée de 120 mg par jour (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). On a aussi observé une augmentation de nécrose des hépatocytes pour toutes les doses, ce qui a toutefois été considéré comme accessoire. On a considéré que la DSENO était de 2 mg/kg/jour (environ 0,1 fois l'exposition chez l'humain) chez les rats et de 200 mg/kg/jour (environ 1 fois l'exposition chez l'humain selon l'ASC) chez les rates.

Dans une étude de 13 semaines, des chiens ont reçu 1, 5 ou 30 mg/kg/jour de belzutifan. Aucune toxicité testiculaire n'a été observée pour toutes les doses. Des diminutions de la masse du thymus qui corrélaient avec les résultats d'examen microscopique concernant une hypocellularité lymphoïde dans le thymus ont été signalées chez les femelles et les mâles qui recevaient une dose élevée, ce qui a toutefois été considéré comme accessoire. On a déterminé que la DSENO était de 30 mg/kg/jour, l'équivalent de 2 fois l'exposition prévue chez les patients recevant une dose de 120 mg par jour.

#### **Cancérogénicité :**

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec le belzutifan.

#### **Génotoxicité :**

Le belzutifan n'a pas entraîné d'effet mutagène lors de l'épreuve de mutagenèse bactérienne *in vitro* (Ames) ou de l'épreuve du micronoyau *in vitro*. Le belzutifan ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une épreuve du micronoyau *in vivo* sur la moelle osseuse chez le rat.

#### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée avec le belzutifan. Dans le cadre d'une étude de toxicité à doses répétées d'une durée de 3 mois, les résultats liés à WELIREG® comprennent une dégénérescence/atrophie des organes reproducteurs chez les rats mâles chez qui on a administré une dose d'au moins 2 mg/kg/jour (environ 0,1 fois l'exposition associée à la dose recommandée de 120 mg par jour chez l'humain). Certains de ces résultats n'étaient pas réversibles et étaient associés à une diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité et à une morphologie anormale des spermatozoïdes; par conséquent, on s'attend à une altération de la fertilité chez les rats mâles.

Aucun résultat n'a été observé dans les organes reproducteurs femelles lors d'études de 3 mois menées chez le rat et le chien. Cependant, dans une étude sur le développement embryofœtal, l'administration par voie orale de WELIREG® à des rates gravides pendant la période de l'organogenèse, à des doses de 6, 60 ou 200 mg/kg/jour [exposition systémique plasmatique maternelle d'au moins 0,2 fois l'exposition associée à la dose recommandée de 120 mg par jour chez l'humain, selon l'aire sous la courbe (ASC)], a entraîné une létalité embryofœtale (pertes post-implantatoires), une réduction du poids corporel et des malformations costales chez le fœtus, ainsi qu'une diminution de l'ossification du squelette.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT



**WELIREG®**

#### Comprimés de belzutifan

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **WELIREG®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **WELIREG®**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- **WELIREG®** peut faire du tort au bébé à naître.
- Votre professionnel de la santé pourrait vous faire passer un test de grossesse avant que vous commenciez à prendre **WELIREG®**.
- Utilisez un contraceptif sans hormones pendant que vous prenez ce médicament. **WELIREG®** peut compromettre l'efficacité des méthodes hormonales de contraception. Continuez d'utiliser un contraceptif pendant au moins une semaine après avoir pris la dernière dose de ce médicament.

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la section « *Autres mises en garde : Renseignements sur la grossesse s'adressant aux femmes et aux hommes* ».

#### Pour quoi utilise-t-on **WELIREG®**?

**WELIREG®** est utilisé chez les adultes atteints de la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) qui ont besoin d'un traitement et qui n'ont pas besoin de subir d'intervention chirurgicale dans l'immédiat :

- contre un cancer du rein qui ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps;
- contre des tumeurs au cerveau et à la moelle épinière appelées « hémangioblastomes du système nerveux central »; ou
- contre un type de cancer du pancréas appelé « tumeurs neuroendocrines pancréatiques » qui ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps.

#### Comment **WELIREG®** agit-il?

**WELIREG®** bloque l'action d'une protéine qui cause la croissance du cancer.

#### Quels sont les ingrédients de **WELIREG®**?

Ingrédients médicinaux : belzutifan.

Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, laque d'aluminium FD & C bleu n° 2, mannitol, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium, succinate d'acétate d'hypromellose et talc.

#### **WELIREG®** est disponible sous les formes posologiques suivantes :

- Comprimés à 40 mg

### Ne pas utiliser WELIREG® si :

- vous êtes allergique à WELIREG® ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament ou de son contenant.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre WELIREG®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez des problèmes respiratoires ou des problèmes aux poumons;
- si vous avez un faible taux d'oxygène dans le sang;
- si vous avez des problèmes cardiaques ou une maladie du cœur;
- si vous avez un faible taux de globules rouges (anémie).

### Autres mises en garde :

**Dépistages et bilans :** Vous ferez des visites régulières chez votre professionnel de la santé avant, pendant et après le traitement. Votre professionnel de la santé :

- vérifiera la présence d'**hypoxie (faible taux d'oxygène dans le corps)** à l'aide d'un oxymètre de pouls. WELIREG® peut entraîner un faible taux d'oxygène dans le corps. Votre professionnel de la santé pourrait aussi vous demander de surveiller votre taux d'oxygène dans le corps à la maison;
- effectuera des analyses sanguines pour :
  - vérifier la présence d'**anémie (faible taux de globules rouges)**. WELIREG® peut causer un faible taux de globules rouges dans le sang.

Pour obtenir de plus amples renseignements à cet égard, voir le tableau ci-dessous intitulé « Effets secondaires graves et mesures à prendre ».

### Renseignements sur la grossesse s'adressant aux femmes et aux hommes

#### Femmes

- Si vous êtes enceinte, vous pouvez le devenir ou vous prévoyez le devenir, parlez-en à votre professionnel de la santé.
- WELIREG® peut faire du tort au bébé à naître et causer une fausse couche.
- Si vous pouvez devenir enceinte :
  - Votre professionnel de la santé vous fera passer un test de grossesse avant que vous commenciez à prendre WELIREG®.
  - Évitez de devenir enceinte pendant que vous prenez WELIREG®.
  - Utilisez un contraceptif pendant que vous prenez ce médicament. Continuez d'utiliser un contraceptif pendant au moins une semaine après avoir pris la dernière dose de ce médicament. Utilisez une méthode contraceptive qui ne contient pas d'hormones, car WELIREG® peut compromettre l'efficacité de ces types de méthodes. Demandez à votre professionnel de la santé les méthodes contraceptives qui pourraient vous convenir pendant cette période.
  - Si vous devenez enceinte ou pensez l'être pendant votre traitement par WELIREG®, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.
- Si vous allaitez ou prévoyez allaiter, consultez votre professionnel de la santé.
  - On ignore si WELIREG® est excrété dans le lait maternel. Il peut faire du tort à votre bébé.

- N'allaites pas pendant que vous prenez WELIREG® ni pendant au moins une semaine après la dernière dose de ce médicament.

#### **Hommes**

- Évitez de concevoir un enfant pendant que vous prenez WELIREG®.
- Pendant votre traitement par WELIREG®, utilisez un condom lors de chaque relation sexuelle avec une femme enceinte, qui pourrait l'être ou pourrait le devenir. Continuez d'utiliser cette méthode de contraception pendant au moins une semaine après la dernière dose de ce médicament.
- Si votre partenaire devient enceinte ou pense l'être pendant que vous prenez WELIREG®, parlez-en immédiatement à votre médecin.

#### **Fertilité**

- WELIREG® peut causer des problèmes de fertilité chez les femmes et les hommes. On ignore si ces problèmes seraient permanents. Si vous désirez avoir des enfants, consultez votre professionnel de la santé avant de commencer le traitement par WELIREG®.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** Évitez de conduire un véhicule ou d'effectuer des tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière avant de savoir comment vous réagissez à WELIREG®. Vous pourriez ressentir des étourdissements ou de la fatigue après avoir pris WELIREG®. Si cela se produit, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas d'outils ou de machines jusqu'à ce que vous ne vous sentiez plus étourdi ou fatigué.

**Enfants et adolescents (de moins de 18 ans) :** On ignore si WELIREG® peut être utilisé de manière sécuritaire et efficace chez les personnes de moins de 18 ans. Ne donnez pas ce médicament à des enfants et des adolescents de moins de 18 ans.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

#### **Les produits suivants pourraient interagir avec WELIREG® :**

- Certains médicaments pourraient accroître le risque d'effets secondaires s'ils sont pris avec WELIREG®, comme :
  - l'imatinib (utilisé pour le traitement du cancer);
  - le fluconazole (utilisé pour le traitement d'infections fongiques);
  - la fluoxétine et la fluvoxamine (utilisées pour le traitement de troubles dépressifs);
  - la ticlopidine (utilisée pour prévenir les AVC).
- WELIREG® peut nuire à l'action d'autres médicaments, comme :
  - les contraceptifs hormonaux tels que le désogestrel, l'éthinylœstradiol et le lévonorgestrel;
  - les médicaments utilisés pour la sédation ou pour favoriser le sommeil tels que le midazolam.

#### **Comment prendre WELIREG® :**

- Prenez WELIREG® exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- Prenez WELIREG® avec ou sans aliments.
- Avalez chaque comprimé entier. Ne le cassez pas.

**Dose habituelle :**

- **Adultes** : 120 mg (trois comprimés de 40 mg) administrés par voie orale une fois par jour.
- Votre professionnel de la santé peut diminuer votre dose, interrompre le traitement pendant une certaine période ou recommander que vous cessiez complètement le traitement. Cela pourrait se produire :
  - si vous présentez des effets secondaires graves; ou
  - si votre maladie s'aggrave.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de WELIREG<sup>®</sup>, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

- Si vous oubliez de prendre une dose de WELIREG<sup>®</sup>, prenez-la dès que vous vous en apercevez, le même jour. Prenez votre dose habituelle de WELIREG<sup>®</sup> le jour suivant.
- Si vous vomissez après avoir pris WELIREG<sup>®</sup>, ne prenez pas un autre comprimé WELIREG<sup>®</sup>. Prenez votre dose habituelle de WELIREG<sup>®</sup> le jour suivant.
- Ne prenez pas deux doses de WELIREG<sup>®</sup> en même temps.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à WELIREG<sup>®</sup>?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez WELIREG<sup>®</sup>. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- une sensation de malaise, comme si vous alliez vomir (nausée)
- des étourdissements
- de l'essoufflement
- une sensation de fatigue
- des maux de tête
- une douleur musculaire
- une douleur au dos
- une raideur aux articulations
- de la constipation
- une variation du poids
- de la difficulté à dormir
- de l'anxiété
- une toux
- une douleur à la poitrine

WELIREG<sup>®</sup> peut causer des anomalies dans les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines pendant votre traitement. Les résultats de ces analyses renseigneront votre professionnel de la santé au sujet des répercussions de WELIREG<sup>®</sup> sur votre sang.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b>			
<b>Anémie</b> (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, baisse d'énergie, battements de cœur irréguliers, teint pâle, essoufflement, faiblesse, étourdissements		X	
<b>COURANT</b>			
<b>Hypoxie</b> (faibles taux d'oxygène dans le sang) : difficulté à respirer, essoufflement, douleur à la poitrine, étourdissements, maux de tête, faiblesse des membres, bourdonnement, chuintement, claquement ou tintement dans les oreilles		X	
<b>Troubles oculaires</b> : vision floue, perte de la vue dans un œil, diminution de la netteté de la vision, occlusion de veines dans les yeux, sensibilité accrue à la lumière; douleur aux yeux ou rougeur, corps flottants dans le champ visuel, irritation des yeux, gonflement ou démangeaisons des paupières		X	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Caillot sanguin</b> (obstruction d'une artère) : faiblesse, affaissement du visage, engourdissement			X
<b>Hémorragie intracrânienne</b> (saignement à l'intérieur du crâne) : picotements soudains, faiblesse, engourdissement au visage, aux bras ou aux jambes			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Entreposage :**

- Conserver WELIREG® à la température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir plus sur WELIREG® :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.merck.ca](http://www.merck.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 567-2594.

Le présent dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : 2023-07-10

® Merck Sharp & Dohme LLC, utilisée sous licence.

© 2022, 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, É.-U. et ses sociétés affiliées. Tous droits réservés.