

**INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR****WINREVAIR™****Sotatercept 45 mg - 60 mg**

Polvo liofilizado para solución inyectable – Vía subcutánea

VENTA BAJO RECETA

**FORMULACIÓN**

Cada vial de dosis única de 45 mg proporciona lo siguiente: **Sotatercept 55 mg**. Excipientes: Ácido cítrico monohidratado 0,48 mg; Polisorbato 80 0,22 mg; Sacarosa 88 mg; Citrato trisódico dihidrato 2,56 mg a pH 5,8.

Cada vial de dosis única de 60 mg proporciona lo siguiente: **Sotatercept 72,5 mg**. Excipientes: Ácido cítrico monohidratado 0,64 mg; Polisorbato 80 0,29 mg; Sacarosa 116 mg; Citrato trisódico dihidrato 3,37 mg a pH 5,8.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

WINREVAIR (sotatercept) es un inhibidor de la señalización de la activina. ATC: C02KX06. Grupo farmacoterapéutico: antihipertensivos, antihipertensivos para hipertensión arterial pulmonar.

**INDICACIONES**

WINREVAIR está indicado para el tratamiento de adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP, Organización Mundial de la Salud [OMS] Grupo 1) para aumentar la capacidad de ejercicio, mejorar la clase funcional (CF) de la OMS, y reducir el riesgo de eventos de empeoramiento clínico.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****Mecanismo de acción**

Sotatercept, una proteína de fusión recombinante del receptor de activina tipo IIA-Fc (ActRIIA-Fc), es un inhibidor de la señalización de la activina que se une a la Activina-A y otros ligandos de la superfamilia TGF- $\beta$ . Como resultado, sotatercept mejora el equilibrio entre la señalización pro-proliferativa (mediada por ActRIIA/Smad2/3) y anti-proliferativa (mediada por BMPRII/Smad1/5/8) para modular la proliferación vascular. En modelos de HAP en ratas, un análogo de sotatercept redujo la inflamación e inhibió la proliferación de células endoteliales y del músculo liso en la vasculatura enferma. Estos cambios celulares se asociaron con paredes vasculares más delgadas, reversión parcial de la remodelación del ventrículo derecho y mejora de la hemodinámica.

**Farmacodinámica****RVP:**

Se observó una disminución estadísticamente significativa mayor desde el inicio en la RVP en el grupo WINREVAIR en comparación con el grupo de placebo en el estudio de fase 3 STELLAR. La mediana de la diferencia de tratamiento en la RVP entre sotatercept y placebo fue -235 dinas\*segundo/cm<sup>5</sup> (IC del 95%: -288, -181; p<0,001). La exposición a sotatercept en estado estacionario a una dosis de 0,7 mg/kg se asoció con una reducción casi máxima de la RVP según el análisis de exposición-respuesta.

**NT-proBNP:**



Se observó una disminución estadísticamente significativa mayor desde el inicio en NT-proBNP en el grupo WINREVAIR en comparación con el grupo placebo en el estudio STELLAR de fase 3. La mediana de la diferencia de tratamiento en NT-proBNP entre sotatercept y placebo fue -442 pg/mL (IC del 95%: -574, -310;  $p < 0,001$ ).

### **Farmacocinética**

Después de la administración subcutánea de 0,7 mg/kg de WINREVAIR cada tres semanas a pacientes con HAP, la media geométrica en estado estacionario (%CV) bajo la curva tiempo-concentración (ABC) es de 172 mcg×d/ml (34,2%) y la concentración máxima ( $C_{max}$ ) es 9,7 mcg/ml (30%). El ABC y la  $C_{max}$  de sotatercept aumentaron proporcionalmente con la dosis. El estado estacionario se alcanza aproximadamente 15 semanas después del inicio de dosis múltiples. La relación de acumulación del ABC de sotatercept fue de aproximadamente 2,2.

### Absorción

Después de la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta de sotatercept es de aproximadamente el 66%. La mediana de tiempo hasta la concentración máxima de sotatercept ( $T_{max}$ ) es de aproximadamente 7 días (intervalo de 2 a 8 días) después de la administración múltiple SC cada 4 semanas.

### Distribución

El volumen de distribución (% de CV) estimado del modelo farmacocinético poblacional de sotatercept en estado estacionario es de aproximadamente 5,3 L (27,3%) en pacientes con HAP.

### Eliminación

La vida media efectiva de sotatercept es de aproximadamente 24 días y su depuración es de aproximadamente 0,18 L/día.

### Metabolismo

Se espera que sotatercept se metabolice en pequeños péptidos mediante vías catabólicas.

### Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética (PK) de sotatercept según la edad (de 18 a 81 años), el sexo, la raza, la insuficiencia renal leve a moderada (TFGe que oscila entre 30 y 89 ml/min) (pacientes con HAP) o enfermedad renal terminal (TFGe  $< 15$  ml/min) con diálisis. No se espera que la insuficiencia renal grave (TFGe entre 15 y 30 ml/min) afecte la farmacocinética de sotatercept. Sotatercept no es dializable. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de sotatercept.

### *Peso corporal*

La depuración (CL) y el volumen central de distribución ( $V_c$ ) aumentan con el incremento del peso corporal. Este efecto no es clínicamente significativo cuando sotatercept se administra utilizando la dosificación basada en el peso como se recomienda.

### **Inmunogenicidad**



La incidencia observada de anticuerpos antifármaco depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármaco en el estudio descrito a continuación con la incidencia de anticuerpos antifármaco en otros estudios, incluidos los de WINREVAIR o de otros productos de sotatercept.

Durante el período de tratamiento de 24 semanas en el STELLAR, 27% (44/163) de los pacientes tratados con sotatercept desarrollaron anticuerpos antisotatercept (ADA). De estos 44 pacientes, 12 (el 27%) dieron positivo en las pruebas de anticuerpos neutralizantes contra sotatercept.

No se identificaron efectos clínicos de los anticuerpos antisotatercept sobre la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad, o la eficacia de sotatercept durante las 24 semanas de tratamiento con la dosis recomendada.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Dosis inicial recomendada en adultos

WINREVAIR se administra una vez cada 3 semanas mediante inyección subcutánea en función del peso del paciente.

La dosis inicial de WINREVAIR es de 0,3 mg/kg.

Obtenga la hemoglobina (Hb) y el recuento de plaquetas antes de la primera dosis de WINREVAIR. No inicie el tratamiento si el recuento de plaquetas es  $<50.000/\text{mm}^3$  ( $<50,0 \times 10^9/\text{L}$ ) [consulte Posología y forma de administración (Modificaciones de la dosis en adultos por aumento de la hemoglobina o disminución del recuento plaquetario)].

El volumen de inyección para la dosis inicial se calcula en función del peso del paciente de la siguiente manera:

$$\text{Volumen de inyección (mL)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times 0,3 \text{ mg/kg}}{50 \text{ mg/mL}}$$

El volumen de inyección debe redondearse al 0,1 ml más cercano.

Por ejemplo:  $(70 \text{ kg} \times 0,3 \text{ mg/kg}) \div 50 \text{ mg/ml} = 0,42 \text{ ml}$ , se redondea a 0,4 ml

Consulte la Tabla 1 para seleccionar el kit adecuado según el volumen de inyección calculado para la dosis inicial.

**Tabla 1: Tipo de kit basado en el volumen de inyección para una dosis de 0,3 mg/kg**

Volumen de inyección (mL)	Tipo de kit
0,2 a 0,9	45 mg kit (conteniendo 1 x 45 mg vial)
1 a 1,1	60 mg kit (conteniendo 1 x 60 mg vial)

### Dosis recomendada en adultos

Después de verificar un recuento aceptable de Hb y plaquetas, aumentar a la dosis objetivo de 0,7 mg/kg. Continúe el tratamiento con 0,7 mg/kg cada 3 semanas a menos que sea necesario ajustar la dosis [consulte Posología y forma de administración (Modificaciones de la dosis en adultos por aumento de la hemoglobina o disminución del recuento plaquetario)].

El volumen de inyección para la dosis inicial se calcula en función del peso del paciente de la siguiente manera:

$$\text{Volumen de inyección (mL)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times 0,7 \text{ mg/kg}}{50 \text{ mg/mL}}$$

El volumen de inyección debe redondearse al 0,1 ml más cercano.

Por ejemplo:  $(70 \text{ kg} \times 0,7 \text{ mg/kg}) \div 50 \text{ mg/ml} = 0,98 \text{ ml}$ , se redondea a 1 ml



Consulte la Tabla 2 para seleccionar el kit adecuado según el volumen de inyección calculado para la dosis objetivo.

**Tabla 2: Tipo de kit basado en el volumen de inyección para una dosis de 0,7 mg/kg**

Volumen de inyección (mL)	Tipo de kit
0,4 a 0,9	45 mg kit (conteniendo 1 x 45 mg vial)
1 a 1,2	60 mg kit (conteniendo 1 x 60 mg vial)
1,3 a 1,8	90 mg kit (conteniendo 2 x 45 mg vial)
1,9 a 2,4	120 mg kit (conteniendo 2 x 60 mg vial)

#### Dosis omitida, sobredosis o dosis insuficiente

Si se olvida una dosis de WINREVAIR, adminístrela lo antes posible. Si la dosis omitida de WINREVAIR no se administra dentro del período de 3 días desde la fecha programada, ajuste el cronograma para mantener los intervalos de dosificación de 3 semanas. En caso de sobredosis, vigilar la eritrocitosis [consulte *Sobredosis*].

#### **Modificaciones de la dosis en adultos por aumento de la hemoglobina o disminución del recuento plaquetario**

Verifique el recuento de la Hb y plaquetas antes de cada dosis por las primeras 5 dosis, o más si los valores son inestables. A partir de entonces, monitoree la Hb y el recuento de plaquetas de forma periódica. [consulte *Advertencias y precauciones (Aumento de la hemoglobina, Trombocitopenia severa)*].

Retrase el tratamiento durante al menos 3 semanas si se produce alguna de las siguientes situaciones:

- La Hb aumenta >2,0 g/dL con respecto a la dosis anterior y está por encima del LSN.
- La Hb aumenta >4,0 g/dL con respecto al valor inicial.
- La Hb aumenta >2,0 g/dL por encima del LSN.
- El recuento de plaquetas disminuye a  $<50.000/\text{mm}^3$  ( $<50,0 \times 10^9/\text{L}$ ).

Vuelva a comprobar el recuento de Hb y plaquetas antes de reiniciar el tratamiento. Para retrasos en el tratamiento que duren >9 semanas, reiniciar el tratamiento a 0,3 mg/kg y aumentar a 0,7 mg/kg después de verificar un recuento aceptable de Hb y plaquetas.

#### **Preparación y administración**

La administración está sujeta al control de la hemoglobina y el recuento de plaquetas [consulte *Posología y administración (modificaciones de dosis debido al aumento de hemoglobina o disminución del recuento de plaquetas)*, *Advertencias y precauciones (eritrocitosis, trombocitopenia grave)*].

WINREVAIR se debe utilizar bajo la supervisión de un profesional de la salud. Los pacientes y cuidadores pueden administrar WINREVAIR cuando lo consideren apropiado y cuando reciban formación y seguimiento por parte del médico sobre cómo reconstituir, preparar, medir, e inyectar WINREVAIR.



Confirme en visitas posteriores que el paciente y/o el cuidador pueden preparar correctamente y administrar WINREVAIR especialmente si la dosis cambia o el paciente requiere un kit diferente [consulte Advertencias y precauciones (*eritrocitosis*)].

Consulte las Instrucciones de Uso (IFU) para obtener instrucciones detalladas sobre la correcta preparación y administración de WINREVAIR.

#### Selección del kit del producto adecuado

Si el peso corporal de un paciente requiere el uso de dos viales de 45 mg o dos viales de 60 mg de producto liofilizado, use un kit de 2 viales en lugar de dos kits individuales de 1 vial. Un kit de 2 viales incluye instrucciones para combinar el contenido de dos viales, lo que ayuda a medir la dosis adecuada y elimina la necesidad de múltiples inyecciones [consulte *Presentación*].

#### Instrucciones de reconstitución

- Saque el kit de inyección del refrigerador y espere 15 minutos para que las jeringa(s) prellenada(s) y el medicamento estén a temperatura ambiente antes de la preparación.
- Coloque el adaptador del vial en el vial.
- Inspeccione visualmente la jeringa prellenada para detectar cualquier daño o fuga y el agua estéril para inyección del interior para asegurarse de que no hay partículas visibles.
- Retire la tapa de la jeringa prellenada y conecte la jeringa al adaptador del vial.
- Inyecte toda el agua estéril para inyección de la jeringa conectada al vial que contiene el polvo liofilizado. Esto proporcionará una concentración final de 50 mg/mL.
- Agite suavemente el vial para reconstituir el medicamento. NO agite ni remueva enérgicamente.
- Deje reposar el vial hasta 3 minutos para que desaparezcan las burbujas.
- Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.
- Cuando se mezcla correctamente, WINREVAIR debe ser transparente a opalescente e incoloro a ligeramente amarillo pardusco, sin grumos ni polvo.
- Si se receta una presentación de 2 viales, repita los pasos de esta sección para preparar el segundo vial.
- Utilice la solución reconstituida lo antes posible, pero no más de 4 horas después de la reconstitución. Deseche la solución reconstituida no utilizada.

#### Preparación de la jeringa

- Invierta la jeringa y el vial y extraiga el volumen adecuado para la inyección, en función del peso del paciente.
  - Si la cantidad de la dosis requiere el uso de dos viales, extraiga todo el contenido del primer vial y transfiera lentamente todo el contenido al segundo vial.
  - Invierta la jeringa y el vial y extraiga la cantidad necesaria de medicamento.
- Si es necesario, remueva el exceso de medicamento.
- Si es necesario, remueva el exceso de aire de la jeringa.



### Instrucciones de administración

WINREVAIR es para inyección subcutánea.

- Seleccione el lugar de la inyección en el abdomen (al menos a 5 cm de distancia del ombligo), en la parte superior del muslo, o en la parte superior del brazo, y limpie con un paño con alcohol. Seleccione un nuevo lugar para cada inyección que no presente cicatrices, sensibilidad ni hematomas.
  - Para la administración por el paciente o el cuidador, utilice solo el abdomen y la parte superior del muslo (consulte las IFU).
- Realice la inyección subcutánea.

### **CONTRAINDICACIONES**

No se han identificado contraindicaciones basado en los datos disponibles de sotatercept.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Eritrocitosis**

WINREVAIR puede aumentar la hemoglobina. La eritrocitosis severa puede aumentar el riesgo de episodios tromboembólicos o síndrome de hiperviscosidad. En estudios clínicos, se produjeron elevaciones moderadas de Hb (>2 g/dL por encima del LSN) en el 15 % de los pacientes que tomaban WINREVAIR, mientras que no se observaron elevaciones  $\geq 4$  g/dL por encima del LSN. Controle la Hb antes de cada dosis durante las primeras 5 dosis, o más si los valores son inestables, y periódicamente a partir de entonces, para determinar si es necesario ajustar la dosis. [consulte Posología y forma de administración (Modificaciones de la dosis en adultos por aumento de la hemoglobina o disminución del recuento plaquetario) y Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)].

#### **Trombocitopenia severa**

WINREVAIR puede disminuir el recuento de plaquetas. La trombocitopenia grave puede aumentar el riesgo de hemorragia. En estudios clínicos, se produjo trombocitopenia grave (recuento de plaquetas  $< 50\,000/\text{mm}^3$  [ $< 50 \times 10^9/\text{L}$ ]) en el 3 % de los pacientes que tomaban WINREVAIR. La trombocitopenia se produjo con mayor frecuencia en pacientes que también recibieron infusión de prostaciclina.

No inicie el tratamiento si el recuento de plaquetas es  $< 50.000/\text{mm}^3$  [consulte Posología y administración (Modificaciones de dosis en adultos debido al aumento de hemoglobina o disminución del recuento de plaquetas)].

Controle las plaquetas antes de cada dosis durante las primeras 5 dosis, o más si los valores son inestables, y periódicamente a partir de entonces para determinar si es necesario ajustar la dosis. [consulte Posología y forma de administración (Modificaciones de la dosis en adultos por aumento de la hemoglobina o disminución del recuento plaquetario) y Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)].

#### **Sangrado grave**

En estudios clínicos, se informó sangrado grave (p.ej., hemorragia gastrointestinal, intracraneal) en el 4% de los pacientes que tomaron WINREVAIR y en el 1% de los pacientes que tomaron placebo. Los pacientes con hemorragia grave tenían más probabilidades de estar recibiendo tratamiento de base con prostaciclina y/o agentes antitrombóticos, o tener recuentos bajos de plaquetas. Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de pérdida de sangre. Evalúe y trate el sangrado en consecuencia. No administre WINREVAIR si el paciente experimenta una



hemorragia grave [consulte Advertencias y precauciones (trombocitopenia grave), Reacciones adversas (experiencia en ensayos clínicos)].

### **Toxicidad embriofetal**

Según los hallazgos de estudios de reproducción animal, WINREVAIR puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de WINREVAIR a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis produjo resultados adversos en el desarrollo, incluido un aumento de la mortalidad embriofetal, alteraciones del crecimiento y variaciones estructurales con exposiciones de 4 y 0,6 veces (según el área bajo la curva [ABC]) los que ocurren con la dosis humana máxima recomendada (DMRH), respectivamente. Advierta a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con WINREVAIR y durante al menos 4 meses después de la dosis final [consulte Uso en poblaciones específicas (embarazo, mujeres y hombres con potencial reproductivo)].

### **Deterioro de la fertilidad**

Según los resultados obtenidos en animales, WINREVAIR puede afectar la fertilidad de hembras y machos. Advierta a los pacientes sobre los potenciales efectos sobre la fertilidad [consulte Uso en poblaciones específicas (Mujeres y hombres con potencial reproductivo) y Toxicología no clínica (Reproducción)].

## **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **Embarazo**

#### Resumen de riesgos

Según los hallazgos de estudios de reproducción animal, WINREVAIR puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la hipertensión arterial pulmonar durante el embarazo (consulte Consideraciones clínicas). No hay datos disponibles sobre el uso de WINREVAIR en mujeres embarazadas que informen sobre el riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos o resultados maternos o fetales adversos.

En estudios de reproducción animal, la administración de WINREVAIR a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis produjo resultados adversos en el desarrollo, incluida la mortalidad embriofetal, alteraciones del crecimiento y variaciones estructurales en exposiciones de 4 y 0,6 veces (basado en el área bajo la curva [ABC]) por encima de los que ocurren con la dosis humana máxima recomendada (DMRH), respectivamente (ver Datos). Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto [consulte Uso en poblaciones específicas].

Se desconoce el riesgo subyacente de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos.

#### Consideraciones clínicas

##### *Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad*

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, el embarazo se asocia con una mayor tasa de morbilidad y mortalidad materna y fetal, incluido el aborto espontáneo, la restricción del crecimiento intrauterino y el parto prematuro.

#### Datos

##### *Datos de animales*



En estudios de toxicidad para el desarrollo embriofetal, a animales preñados se les administró sotatercept por vía subcutánea durante el período de organogénesis. Sotatercept se administró a ratas en los días 6 y 13 de gestación en dosis de 5, 15 o 50 mg/kg y a conejos en los días 7 y 14 de gestación en dosis de 0,5, 1,5 o 5 mg/kg. Los efectos en ambas especies incluyeron reducciones en el número de fetos vivos y en el peso corporal de los fetos, retrasos en la osificación y aumentos en las reabsorciones y pérdidas postimplantación. En ratas y conejos, estos efectos se observaron con exposiciones (basadas en el área bajo la curva [ABC]) de aproximadamente 4 y 0,6 veces la dosis humana máxima recomendada (DMRH), respectivamente. Sólo en ratas, se produjeron variaciones esqueléticas (aumento del número de costillas supernumerarias y cambios en el número de vértebras torácicas o lumbares) con una exposición 15 veces mayor que la exposición humana a la DMRH.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se administró sotatercept por vía subcutánea en dosis de 1,5 y 5 mg/kg en los días 6 y 13 de gestación, o en dosis de 1,5, 5 o 10 mg/kg durante la lactancia en días 1, 8 y 15. No hubo efectos adversos en crías de primera generación filial (F1) de madres que recibieron dosis durante la gestación con exposiciones estimadas de hasta 2 veces la DMRH. En crías F1 de madres que recibieron dosis durante la lactancia, las disminuciones en el peso de las crías se correlacionaron con retrasos en la maduración sexual a exposiciones estimadas (basadas en el ABC)  $\geq 2$  veces la DMRH.

## **Lactancia**

### Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de sotatercept en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el niño amamantado, informe a las pacientes que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con WINREVAIR y durante 4 meses después de la dosis final.

## **Mujeres y hombres con potencial reproductivo**

WINREVAIR puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas [consulte Uso en poblaciones específicas (embarazo)].

### Prueba de embarazo

Se recomienda realizar una prueba de embarazo a las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento.

### Anticoncepción

#### *Mujeres*

Aconseje a las pacientes mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con WINREVAIR y durante al menos 4 meses después de la última dosis si se interrumpe el tratamiento [consulte Uso en poblaciones específicas (Embarazo)].

### Infertilidad

Sobre la base de los hallazgos en animales, sotatercept puede perjudicar la fertilidad de hembras y machos [consulte Toxicología no clínica (Reproducción)]. En ratas macho, aunque los cambios histológicos adversos en los órganos





reproductivos no fueron reversibles después de un período de 13 semanas, la fertilidad funcional demostró reversibilidad.

### Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de WINREVAIR en pacientes menores de 18 años.

### Uso geriátrico

Un total de 81 pacientes de  $\geq 65$  años participaron en estudios clínicos para la HAP, de los cuales 52 (16%) fueron tratados con WINREVAIR. No se observaron diferencias en la eficacia de WINREVAIR entre los subgrupos de  $< 65$  años y  $\geq 65$  años.

Con la excepción de los episodios hemorrágicos (un grupo colectivo de eventos adversos de interés clínico), no hubo diferencias en la seguridad entre los subgrupos  $< 65$  años y  $\geq 65$  años. Los episodios hemorrágicos fueron más frecuentes en el subgrupo con WINREVAIR de mayor edad; pero sin desequilibrio entre los subgrupos de edad para ningún episodio hemorrágico específico.

Los estudios clínicos de WINREVAIR no incluyeron un número suficiente de pacientes de 75 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

### REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del prospecto:

- Eritrocitosis [ver *Advertencias y precauciones* (eritrocitosis)]
- Trombocitopenia grave [ver *Advertencias y precauciones* (trombocitopenia grave)]
- Sangrado grave [ver *Advertencias y precauciones* (sangrado grave)]
- Toxicidad embriofetal [consulte *Advertencias y precauciones* (toxicidad embriofetal)]
- Fertilidad alterada [consulte *Advertencias y precauciones* (fertilidad alterada)]

### Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los siguientes datos reflejan la exposición a WINREVAIR en el estudio STELLAR. Los pacientes ( $n = 323$ ) fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir WINREVAIR o placebo en combinación con las terapias de cuidado estándar. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 0,3 mg/kg mediante inyección SC y la dosis se aumentó hasta la dosis objetivo de 0,7 mg/kg una vez cada 3 semanas durante 24 semanas. Después de completar la fase de tratamiento primario de 24 semanas, los pacientes continuaron en un período de tratamiento doble ciego a largo plazo (LTDB), manteniendo la asignación de tratamiento aleatorio, hasta que todos los pacientes completaron el período de tratamiento primario. La mediana de duración del tratamiento fue de 273 días en el grupo placebo y 313 días en el grupo WINREVAIR [consulte *Estudios clínicos (Hipertensión arterial pulmonar en adultos)*].



Las reacciones adversas más comunes que ocurren en STELLAR ( $\geq 10\%$  para WINREVAIR y al menos  $5\%$  más que el placebo) se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3: Reacciones adversas  $\geq 10\%$  en pacientes que reciben WINREVAIR y al menos  $5\%$  más que placebo en STELLAR\***

Reacción adversa	Placebo N = 160	WINREVAIR N = 163
Dolor de cabeza	28 (17,5)	40 (24,5)
Epistaxis	3 (1,9)	36 (22,1)
Erupción	13 (8,1)	33 (20,2)
Mareos	10 (6,2)	24 (14,7)
Telangiectasia	7 (4,4)	27 (16,6)
Diarrea	16 (10,0)	25 (15,3)
Eritema	5 (3,1)	22 (13,5)

\* Período doble ciego controlado por placebo + período doble ciego a largo plazo de STELLAR.

#### Aumento de la hemoglobina

. Los aumentos de Hb se controlaron mediante retraso en la dosis ( $10\%$ ), reducciones de dosis ( $6\%$ ) o ambas ( $5\%$ ). Se produjeron cambios en la Hb de niveles normales a niveles superiores a los normales en  $87$  ( $53\%$ ) pacientes que recibieron WINREVAIR y en  $23$  ( $14\%$ ) pacientes que recibieron placebo.

#### Trombocitopenia

Las disminuciones de plaquetas se controlaron mediante retrasos en la dosis ( $2\%$ ), reducciones de dosis ( $2\%$ ) o ambos ( $2\%$ ). Se produjeron cambios en el recuento de plaquetas de normal a inferior a lo normal en  $40$  ( $25\%$ ) pacientes que recibieron WINREVAIR y en  $26$  ( $16\%$ ) pacientes que recibieron placebo.

#### Telangiectasia

En los pacientes expuestos a WINREVAIR que experimentaron telangiectasia, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de  $47,1$  semanas.

#### Aumento de la presión arterial

En los pacientes que recibieron WINREVAIR, la presión arterial sistólica/diastólica media aumentó desde el inicio en  $2,2/4,9$  mmHg a las  $24$  semanas. En los pacientes que recibieron placebo, el cambio desde el inicio en la presión arterial media fue de  $-1,6/-0,6$  mmHg.

#### Discontinuación del tratamiento

La incidencia general de discontinuaciones del tratamiento por reacciones adversas fue del  $4\%$  en el grupo con WINREVAIR y del  $7\%$  en el grupo con placebo. No hubo reacciones adversas específicas que causaran la discontinuación del tratamiento que ocurrieran con una frecuencia superior al  $1\%$  y con mayor frecuencia en el grupo con WINREVAIR.

#### Datos de seguridad a largo plazo no controlados

El perfil de seguridad en el período de extensión no controlado a largo plazo del estudio PULSAR fue en general similar al observado en el estudio STELLAR. Los pacientes fueron tratados con WINREVAIR 0,3 mg/kg o 0,7 mg/kg (n=104) y tuvieron una duración media de exposición de 151 semanas (máximo 218 semanas).

### **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

#### **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad o mutagenicidad con sotatercept.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembra, se administró sotatercept SC una vez por semana en dosis de 5, 15 y 50 mg/kg comenzando 2 semanas antes del apareamiento y hasta el día 7 de gestación. En dosis  $\geq 15$  mg/kg ( $\geq 9$  veces la DMR, según el ABC estimada), las tasas de preñez disminuyeron y hubo aumentos en las pérdidas previas y posteriores a la implantación y reducciones en el tamaño de la camada viva. Se produjo un aumento en la duración del ciclo estral solo con 50 mg/kg (21 veces la DMRH, según el ABC estimada).

En un estudio de fertilidad en ratas macho, se administró sotatercept SC una vez a la semana en dosis de 0,3, 3 y 30 mg/kg durante 13 semanas (comenzando 10 semanas antes del apareamiento). Se examinó un subconjunto de animales después de un período de recuperación de 13 semanas. A  $\geq 0,3$  mg/kg (0,5 veces la DMRH, según el ABC estimada) hubo cambios histológicos no reversibles en los conductos eferentes, los testículos y los epidídimos. Se produjeron disminuciones reversibles en los criterios de valoración de fertilidad funcional con 30 mg/kg (20 veces la DMRH, según el ABC estimada).

### **ESTUDIOS CLÍNICOS**

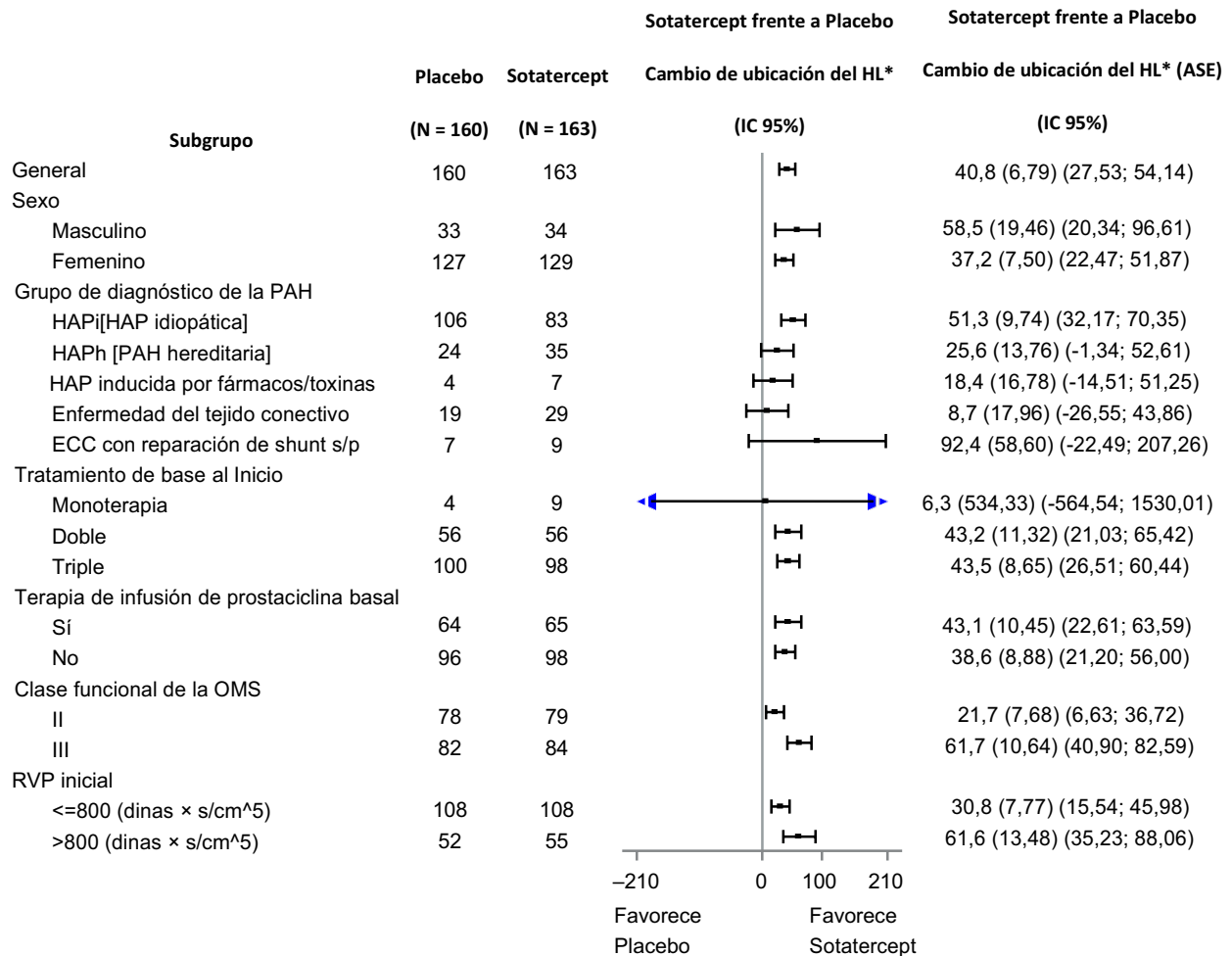
#### **Hipertensión arterial pulmonar**

La eficacia de WINREVAIR se evaluó en pacientes adultos con HAP en el estudio STELLAR. STELLAR fue un estudio clínico global, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de grupos paralelos en el que 323 pacientes con HAP (Grupo 1, CF II o III de la OMS) fueron aleatorizados 1:1 a WINREVAIR (dosis objetivo 0,7 mg/kg) (n = 163) o placebo (n = 160) administrada por vía subcutánea cada 3 semanas.

Los participantes fueron: 79% mujeres; tenía una mediana de edad de 48 años (rango: 18 a 82 años) y un peso corporal mediano de 68 kg (rango: 38 a 141 kg); y 89% blancos/caucásicos, 2% negros/afroamericanos, 2% asiáticos, 0,3% indios americanos o nativos de Alaska, 0,3% nativos de Hawái u otras islas del Pacífico, 6% faltante/otras razas. Las etiologías de HAP más comunes fueron la HAP idiopática (59%), la HAP hereditaria (18%) y la HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo (ETC) (15%). STELLAR excluyó a los pacientes con HAP asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), HAP asociada a hipertensión portal, HAP asociada a esquistosomiasis y enfermedad venooclusiva pulmonar. El tiempo medio desde el diagnóstico de la HAP hasta el tamizaje fue de 8,8 años. La mayoría de los participantes recibían tres (61%) o dos (35%) fármacos de base para la HAP, y el 40% recibía infusiones de prostaciclina. Los pacientes tenían un FC II (49%) o III (51%) de la OMS al inicio del estudio.

El criterio de valoración primario de eficacia fue el cambio desde el basal a la semana 24 en la distancia de caminata de 6 minutos (del inglés, 6-Minute Walk Distance; 6MWD). En el grupo WINREVAIR, la mediana de aumento ajustada por placebo en la 6MWD fue de 41 metros (IC del 95%: 28;  $p < 0,001$ ). La figura 1 muestra los cambios ajustados por placebo en la 6MWD en la semana 24 en los subgrupos relevantes.

**Figura 1: Cambio con respecto al valor inicial en la distancia de caminata de 6 minutos (metros) en la semana 24 en subgrupos**



ECC = enfermedad cardíaca congénita

\* Desplazamiento de la ubicación de Hodges-Lehmann desde la estimación del placebo (mediana de todas las diferencias emparejadas).

ASE = error estándar asintótico.

El cambio desde el valor inicial en 6 MWD en la semana 24 para los sujetos que murieron se imputó a -2000 metros para recibir la peor clasificación.

El cambio desde el valor inicial en 6 MWD en la semana 24 para los sujetos a quienes les faltaban datos debido a un evento de empeoramiento clínico no fatal se imputó a -1000 metros para recibir el siguiente peor rango.

El tratamiento con WINREVAIR produjo una mejora con respecto al valor inicial de al menos 1 CF de la OMS en la semana 24 en el 29 % de los pacientes en comparación con el 14 % de los pacientes tratados con placebo ( $p < 0,001$ ).

El tratamiento con WINREVAIR resultó en una reducción del 84 % en la aparición de muerte por cualquier causa o eventos de empeoramiento clínico de la HAP en comparación con el placebo (consulte la Tabla 4 y la Figura 2). Estos resultados se capturaron hasta que el último paciente completó la visita de la semana 24 (datos hasta el límite de datos; duración media de la exposición 33,6 semanas).

**Tabla 4: Muerte por cualquier causa o eventos de empeoramiento clínico de la HAP**

	<b>Placebo (N = 160)</b>	<b>WINREVAIR (N = 163)</b>	<b>Cociente de riesgo (95% IC)</b>
Número de sujetos que murieron o tuvieron al menos un evento de empeoramiento clínico	42 (26,3)	9 (5,5)	0,16 (0,08, 0,35) p<0,001
<b>Evaluación de eventos de empeoramiento clínico*</b>			
Muerte	7 (4,4)	2 (1,2)	
Lista relacionada con el empeoramiento para trasplante de pulmón y/o corazón	2 (1,3)	1 (0,6)	
Necesidad de iniciar terapia de rescate con un tratamiento para la HAP aprobado o necesidad de aumentar la dosis de prostaciclina en infusión en un 10% o más	17 (10,6)	2 (1,2)	
Necesidad de una septostomía auricular†	0 (0,0)	0 (0,0)	
Hospitalización por HAP específica (≥24 horas)	8 (5,0)	0 (0,0)	
Deterioro de la HAP‡	15 (9,4)	4 (2,5)	

\* Un sujeto puede tener más de una evaluación registrada para su primer evento de empeoramiento clínico.

† No hubo eventos de septostomía auricular.

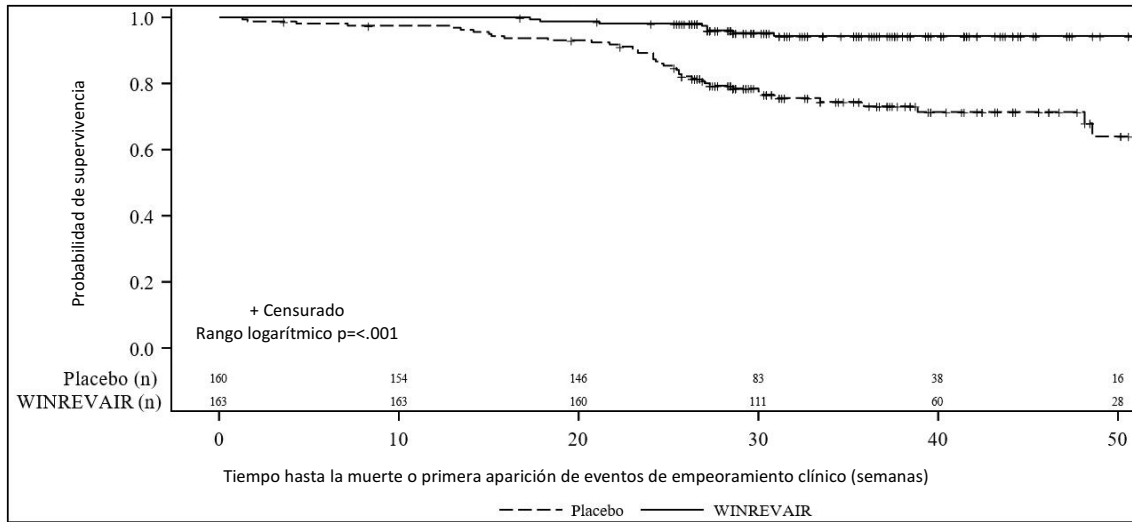
‡ El deterioro de la HAP se define por los dos eventos siguientes que ocurren en cualquier momento, incluso si comenzaron en diferentes momentos, en comparación con sus valores iniciales: (a) empeoramiento de la clase funcional de la OMS (II a III, III a IV, II a IV, etc.); y (b) disminución de la 6MWD en un ≥15% (confirmada por dos 6MWT con al menos 4 horas de diferencia pero no más de una semana).

N = cantidad de sujetos en la categoría..

6 MWT = Prueba de caminata de 6 minutos



**Figura 2: Gráfico de Kaplan Meier sobre el tiempo de muerte por cualquier causa o la primera aparición de eventos de empeoramiento clínico de la HAP**



### **SOBREDOSIS**

En voluntarios sanos, la dosis de WINREVAIR de 1 mg/kg resultó en aumentos de la Hb asociados con hipertensión; ambos mejoraron con flebotomía. En caso de sobredosis, monitoree de cerca los aumentos de la Hb y la presión arterial, y brinde atención de soporte según sea necesario. WINREVAIR no es dializable.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercado o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

**Hospital de pediatría. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247-0800-444-8694**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN**

Almacene los viales en refrigeración entre 2 °C y 8 °C en la caja original para protegerlos de la luz. No los congele.

Utilice la solución reconstituida lo antes posible, pero no más de 4 horas después de la reconstitución.

### **PRESENTACIÓN**

1 vial de polvo liofilizado, 1 jeringa prellenada con agua estéril, 1 adaptador de vial, 1 jeringa vacía para administración, 1 aguja para inyectar y 4 paños con alcohol.

2 viales de polvo liofilizado, 2 jeringas prellenadas con agua estéril, 2 adaptadores del vial, 1 jeringa vacía para administración, 1 aguja para inyectar y 8 paños con alcohol.

Puede que solamente se comercialicen algunos tamaños de envase.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE UTILIZARSE EXCLUSIVAMENTE CON RECETA Y BAJO SUPERVISIÓN MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.**



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX

Fabricado por: **Patheon Italia S.P.A.**, Viale G.B Stucchi, 110 – 20900 Monza (MB)

INDUSTRIA ITALIANA

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Teléfono: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

**Última revisión de la ANMAT:** .....

Phisycian\_MK-7962\_082023\_N/A\_000025703\_AR



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** PROSPECTOS 3 WINREVAIR

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.