

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

WINREVAIR®

Sotatercept 45 mg - 60 mg

Polvo para solución inyectable – Vía subcutánea

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de dosis única de 45 mg proporciona lo siguiente: **Sotatercept 45 mg**. Excipientes: Ácido cítrico monohidratado 0,40 mg; Polisorbato 80 0,18 mg; Sacarosa 72 mg; Citrato trisódico dihidrato 2,1 mg; agua para inyección c.s. 0,9 mL.

Cada vial de dosis única de 60 mg proporciona lo siguiente: **Sotatercept 60 mg**. Excipientes: Ácido cítrico monohidratado 0,53 mg; Polisorbato 80 0,24 mg; Sacarosa 96 mg; Citrato trisódico dihidrato 2,8 mg; agua para inyección c.s. 1,2 mL.

*eliminado durante la liofilización.

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, Grupo 1 de hipertensión pulmonar) para mejorar la capacidad de ejercicio y la clase funcional (CF) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y reducir el riesgo de eventos de empeoramiento clínico incluyendo hospitalización por HAP, trasplante de pulmón y muerte (ver Estudios Clínicos).

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- β . 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

STELLAR Se observó una disminución mayor desde el inicio en la resistencia vascular pulmonar (RVP) en el grupo WINREVAIR en comparación con el grupo de placebo. La mediana de la diferencia de tratamiento en la RVP entre sotatercept y placebo fue -235 dinas*segundo/cm⁵ (IC del 95%: -288, -181). 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.

Se observó una disminución mayor desde el inicio en NT-proBNP en el grupo WINREVAIR en comparación con el grupo placebo. La mediana de la diferencia de tratamiento en NT-proBNP entre sotatercept y placebo fue -442 pg/mL (IC del 95%: -574, -310).

ZENITH

La diferencia de tratamiento mediana en el cambio en PVR desde la línea base entre los grupos de sotatercept y placebo después de 24 semanas fue de -340 dynes*seg/cm⁵ (IC del 95%: -511, -168). La diferencia de tratamiento mediana en el cambio en NT-proBNP desde la línea base entre los grupos de sotatercept y placebo después de 24 semanas fue de -2339 pg/mL (IC del 95%: -3379, -1299). La diferencia de tratamiento mediana en el cambio desde la línea base en la presión arterial pulmonar media (mPAP) entre los grupos de sotatercept y placebo después de 24 semanas fue de -21,2 mm Hg (IC del 95%: -27,8, -14,6)

Farmacocinética

Después de la administración subcutánea de 0,7 mg/kg de WINREVAIR cada tres semanas a pacientes con HAP (PULSAR, SPECTRA, and STELLAR), la media geométrica en estado estacionario (%CV) bajo la curva tiempo-concentración (ABC) es de 171,3 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. La farmacocinética de sotatercept fue similar en los participantes con HAP en ZENITH.

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_{máx}) 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. Basado en datos limitados, la insuficiencia renal grave (TFGe entre 15 y 30 ml/min, n=3) no tuvo impacto en 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 (Vc) 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 los estudios descritos 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.

Durante el ensayo ZENITH, con una duración media del tratamiento con sotatercept de 435 días, el 43% (36/84) de los pacientes desarrollaron anticuerpos contra sotatercept. Entre estos 36 pacientes, 20 (56%) dieron positivo para 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 en aquellos estudios.

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/mm³ (<50,0 × 10⁹/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 objetivo 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 kg x 0,3 mg/kg) ÷ 50 mg/ml = 0,42 ml, se redondea a 0,4 ml

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

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

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

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 objetivo 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 vial adecuado según el volumen de inyección calculado para la dosis objetivo.

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

Volumen de inyección (mL)	Vial de dosis
0,4 a 0,9	45 mg
1 a 1,2	60 mg
1,3 a 1,8	2 x 45 mg
1,9 a 2,4	2 x 60 mg

Dosis omitida o sobredosis

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 (Eritrocitosis, 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/mm³ (<50,0 × 10⁹/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*)].

El polvo de WINREVAIR debe ser preparado y administrado por un profesional de la salud. A continuación, se proporcionan instrucciones paso a paso para la preparación y administración.

Instrucciones de reconstitución

- Retire los viales del refrigerador y espere 15 minutos para permitir que el medicamento alcance la temperatura ambiente antes de la preparación.
- Verifique el vial para asegurarse de que el producto no esté vencido. El polvo debe ser de color blanco a blanquecino y puede parecer una torta entera o fragmentada.
- Retire la tapa del vial que contiene el polvo de WINREVAIR y limpie el tapón de goma con una toallita con alcohol.
- Reconstituya el contenido del vial con agua estéril:
 - Para cada vial de WINREVAIR 45 mg, inyecte 1,0 mL de agua estéril
 - Para cada vial de WINREVAIR 60 mg, inyecte 1,3 mL de agua estéril
 Esto proporcionará una concentración final de 50 mg/mL.
- Remueva suavemente el vial para reconstituir el medicamento. NO agite ni agite vigorosamente.
- Deje reposar el vial hasta 3 minutos para que desaparezcan las burbujas.
- Inspeccione visualmente la solución reconstituida. Cuando se mezcla correctamente, WINREVAIR debe ser transparente a opalescente e incoloro a ligeramente amarillo parduzco y no debe tener grumos ni polvo.
- Si se prescribe una presentación de 2 viales, repita los pasos de esta sección para preparar el segundo vial.
- Use la solución reconstituida lo antes posible, pero a más tardar 4 horas después de la reconstitución.

Instrucciones de administración

- Extraiga la dosis adecuada de WINREVAIR de uno o dos viales, según el volumen a inyectar.
- Seleccione el lugar de la inyección en el abdomen (al menos a 2 pulgadas del ombligo), la parte superior del muslo o la parte superior del brazo y frote con una toallita con alcohol. Para cada inyección, seleccione un sitio nuevo que no presente cicatrices, dolor ni hematomas.
- Inyecte la inyección subcutánea.

- Deseche la jeringa vacía en un recipiente para objetos punzantes. No reutilice la jeringa.

CONTRAINDICACIONES.

WINREVAIR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al sotatercept o a cualquiera de los ingredientes inactivos.

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 ≥ 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 % a 6% 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% vs 1% (STELLAR) y 7% vs 5% (ZENITH) de los pacientes que tomaron WINREVAIR vs placebo, respectivamente (ver Estudios Clínicos). 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)].

Se recomienda a los pacientes que contacten con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) para obtener asesoramiento o cualquier aclaración sobre el uso del producto.

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) ≥ 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 127 pacientes de ≥ 65 años participaron en estudios clínicos para la HAP, de los cuales 99 (78%) fueron tratados con WINREVAIR. No se observaron diferencias en la eficacia de WINREVAIR entre los subgrupos de < 65 años y ≥ 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 ≥ 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.

STELLAR

Los siguientes datos reflejan la exposición a WINREVAIR en el estudio STELLAR. Pacientes adultos con HAP con CF II o III de la OMS ($n = 323$) 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	WINREVAIR N=163	Placebo N=160
Dolor de cabeza	40 (24,5)	28 (17,5)
Epistaxis	36 (22,1)	3 (1,9)
Erupción	33 (20,2)	13 (8,1)
Mareos	27 (16,6)	7 (4,4)
Telangiectasia	25 (15,3)	16 (10,0)
Diarrea	24 (14,7)	10 (6,3)
Eritema	22 (13,5)	5 (3,1)

* 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 36,1 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.

ZENITH

Los siguientes datos reflejan la exposición a WINREVAIR en el ensayo ZENITH. Pacientes adultos con HAP y CF III o IV de la OMS con alto riesgo de mortalidad (n=172) fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir tratamiento con WINREVAIR o placebo en combinación con terapias estándar de cuidado de fondo. Los pacientes que no experimentaron un evento del criterio de valoración primario permanecieron en el Período de Tratamiento Doble Ciego Controlado con Placebo (DBPC), mientras que los pacientes que experimentaron un evento de hospitalización relacionada con el empeoramiento de la HAP de ≥ 24 horas fueron elegibles para inscribirse en el estudio de seguimiento a largo plazo (LTFU) abierto SOTERIA. La duración mediana de la exposición fue mayor en el grupo de WINREVAIR (435 días) que en el grupo de placebo (268 días) [ver Estudios Clínicos]. Las incidencias generales de reacciones adversas en ambos grupos fueron mayores en el ensayo ZENITH que en el ensayo STELLAR. La reducción grave en el recuento de plaquetas $< 50,000/\text{mm}^3$ ($< 50.0 \times 10^9/\text{L}$) ocurrió en el 6% de los pacientes que tomaban WINREVAIR. En el grupo de WINREVAIR, 1 paciente (1%) interrumpió la intervención del estudio debido a un evento adverso, en comparación con 4 pacientes (5%) en el grupo de placebo.

Tabla 4: Reacciones Adversas $\geq 10\%$ en Pacientes que Recibieron WINREVAIR y al menos un 5% más que Placebo en ZENITH

Reacción adversa	WINREVAIR N=86	Placebo N=86
Infecciones	58 (67,4)	38 (44,2)
Epistaxis	39 (45,3)	8 (9,3)
Diarrea	22 (25,6)	15 (17,4)
Telangiectasia	22 (25,6)	3 (3,5)
Aumento de hemoglobina	13 (15,1)	1 (1,2)
Erupción	9 (10,5)	4 (4,7)
Eritema	9 (10,5)	3 (3,5)
Sangrado gingival	9 (10,5)	2 (2,3)

Datos de seguridad a largo plazo no controlados

PULSAR fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de fase 2 que incluyó un período de tratamiento controlado con placebo de 24 semanas, seguido de un período de extensión de 18 meses con el fármaco activo. 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).

En SOTERIA, un estudio abierto en curso sobre la seguridad y eficacia a largo plazo de WINREVAIR, se informó de una derivación intrapulmonar de derecha a izquierda en 2 participantes (<0,5 %) que desarrollaron un empeoramiento de la hipoxemia a pesar de una mejor hemodinámica de la HAP.

Experiencia postcomercialización

La siguiente reacción adversa se ha informado durante el uso posterior a la aprobación de WINREVAIR. Debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria desde una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos cardíacos: derrame pericárdico

Información válida para Perú

Notificación para sospechas de reacciones adversas: Reporte cualquier sospecha de reacción adversa al profesional de la salud, también puede reportarlas directamente llamando a Merck Sharp & Dohme Perú S.R.L. al 411-5100 Anexo 1 y/o al correo electrónico aquimsd.peru@msd.com.

Se recomienda a los pacientes contactar a su profesional de la salud (médico o farmacéutico) en caso de cualquier reacción adversa no descrita en el inserto.

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 ≥ 15 mg/kg (≥ 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

STELLAR

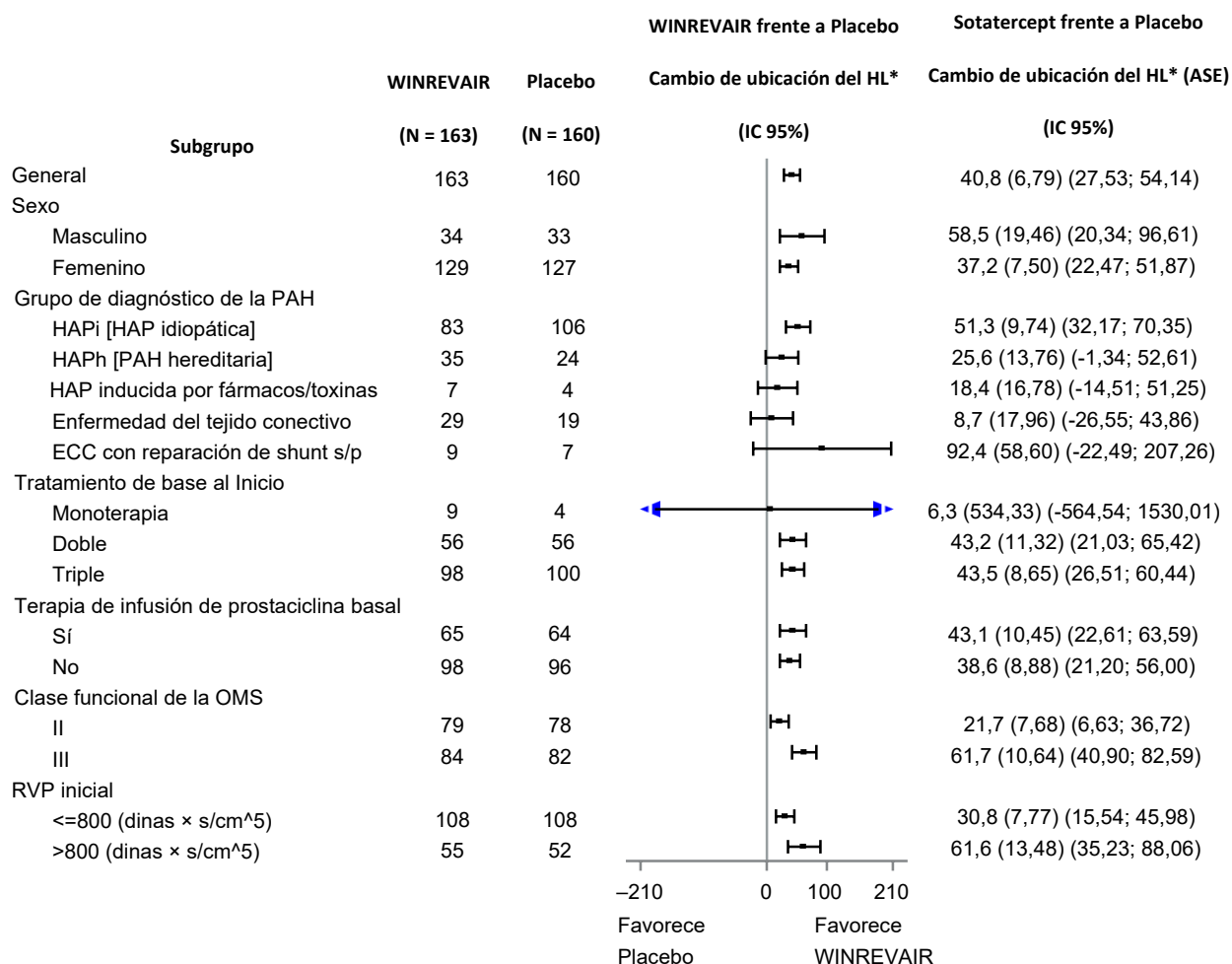
La eficacia de WINREVAIR se evaluó en pacientes adultos con HAP en el estudio STELLAR. STELLAR fue un estudio clínico global, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de grupos paralelos en el que 323 pacientes con

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, 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 en STELLAR



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 asintomático.

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 5 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 5: Muerte por cualquier causa o eventos de empeoramiento clínico de la HAP en STELLAR

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

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

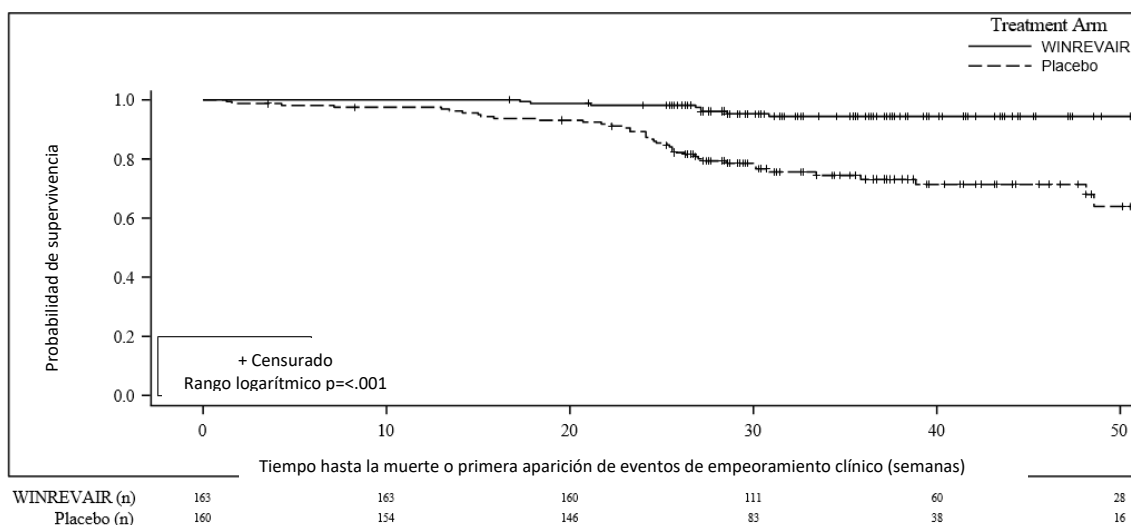
† No hubo eventos de septostomía auricular.

‡ 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 en STELLAR



ZENITH

La eficacia de WINREVAIR se evaluó en pacientes adultos con HAP y clase funcional III o IV de la OMS con alto riesgo de mortalidad en el ensayo ZENITH (NCT04896008). ZENITH fue un ensayo clínico global, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico y de grupos paralelos, en el que 172 pacientes fueron asignados al azar 1:1 a WINREVAIR (dosis objetivo 0,7 mg/kg) (n=86) o placebo (n=86) administrado por vía subcutánea una vez cada 3 semanas. La eficacia se evaluó en el análisis intermedio preespecificado, que se realizó cuando 61 pacientes presentaron un evento del criterio de valoración primario y la mediana del tiempo de permanencia en el estudio fue de 273 días.

Las características demográficas y clínicas basales fueron similares entre los grupos WINREVAIR y placebo. Los participantes eran: 77% mujeres; con una edad media de 58 años (rango: 18 a 75 años); y 87% blancos, 5% negros/afroamericanos, 4% asiáticos, 1% nativos americanos o nativos de Alaska, 3% raza no especificada/otra, 74% en FC III y 26% en CF IV. Las etiologías más comunes de la HAP fueron HAP idiopática (50%), HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (ETC) (28%) y HAP hereditaria (11%). El tiempo medio desde el diagnóstico de HAP hasta la selección fue de 8 años. Los participantes recibían tratamiento de base para HAP, 72% con triple terapia, 28% con doble terapia y 59% con terapia de infusión de prostacilinas. La puntuación de riesgo REVEAL Lite 2 fue <9 para el 2% de los participantes, de 9 a 10 para el 67% de los participantes y ≥11 para el 30% de los participantes. El ensayo ZENITH excluyó a los pacientes diagnosticados con HAP asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), HAP asociada a hipertensión portal, enfermedad venooclusiva pulmonar o hemangiomatosis capilar pulmonar, o signos evidentes de afectación capilar y/o venosa.

El criterio de eficacia primaria fue el tiempo hasta el primer evento de muerte por cualquier causa, trasplante de pulmón o hospitalización relacionada con el empeoramiento de la HAP de ≥24 horas. En el grupo de tratamiento con WINREVAIR, el riesgo de un primer evento de muerte por cualquier causa, trasplante de pulmón o hospitalización relacionada con el empeoramiento de la HAP de ≥24 horas fue un 76 % menor en comparación con el grupo placebo (HR: 0,24; IC del 95 %: 0,13, 0,43; p<0,0001) (véase la Tabla 6). Menos participantes del grupo WINREVAIR (15 [17 %]) que del grupo placebo (47 [55 %]) tuvieron un evento de criterio primario al momento del corte de los datos. Basándose en el resultado del criterio primario, el estudio se detuvo por eficacia favorable en el análisis intermedio. El efecto del tratamiento con WINREVAIR fue consistente en los subgrupos preespecificados (ver Figura 4).

Tabla 6: Resultados del criterio de valoración primario en ZENITH

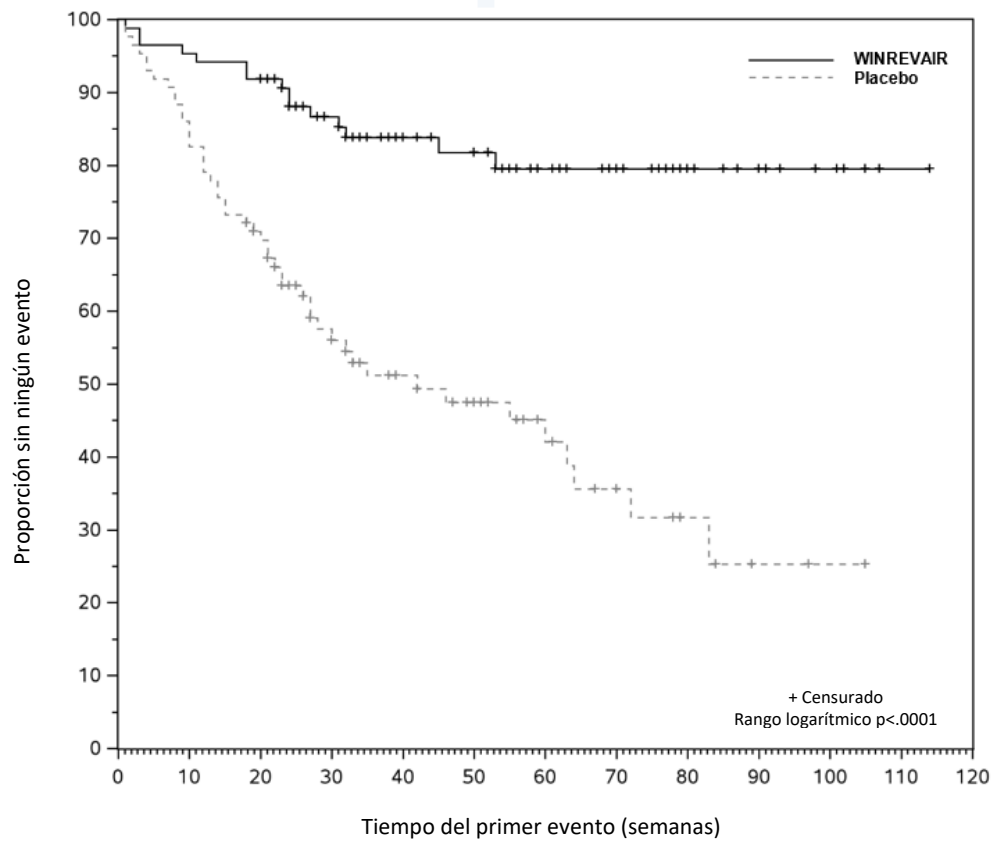
	WINREVAIR (N=86) n (%)	Placebo (N=86) n (%)	Hazard Ratio (95% CI) valor-p
Número de participantes con al menos 1 evento primario*	15 (17,4)	47 (54,7)	0.24 (0.13, 0.43) <0.0001
Componentes del criterio de valoración primario†			
Muerte por todas las causas	7 (8,1)	13 (15,1)	
Trasplante de pulmón	1 (1,2)	6 (7,0)	

Empeoramiento de la HAP relacionado con hospitalización (≥ 24 horas)	8 (9,3)	43 (50,0)
--	---------	-----------

* El análisis del endpoint compuesto primario incluye la primera aparición de un evento de morbilidad-mortalidad adjudicado hasta la fecha de corte de los datos. Todas las muertes hasta la fecha de corte de los datos se incluyen, independientemente de la adjudicación y de si ocurrieron durante o después de ZENITH, exceptuando aquellas que ocurran tras un trasplante de pulmón o la inscripción en SOTERIA.

† Muestra cada componente del endpoint compuesto primario como un resultado independiente. Un participante se incluye en más de una fila si se observaron múltiples eventos que cumplen la definición del endpoint primario.

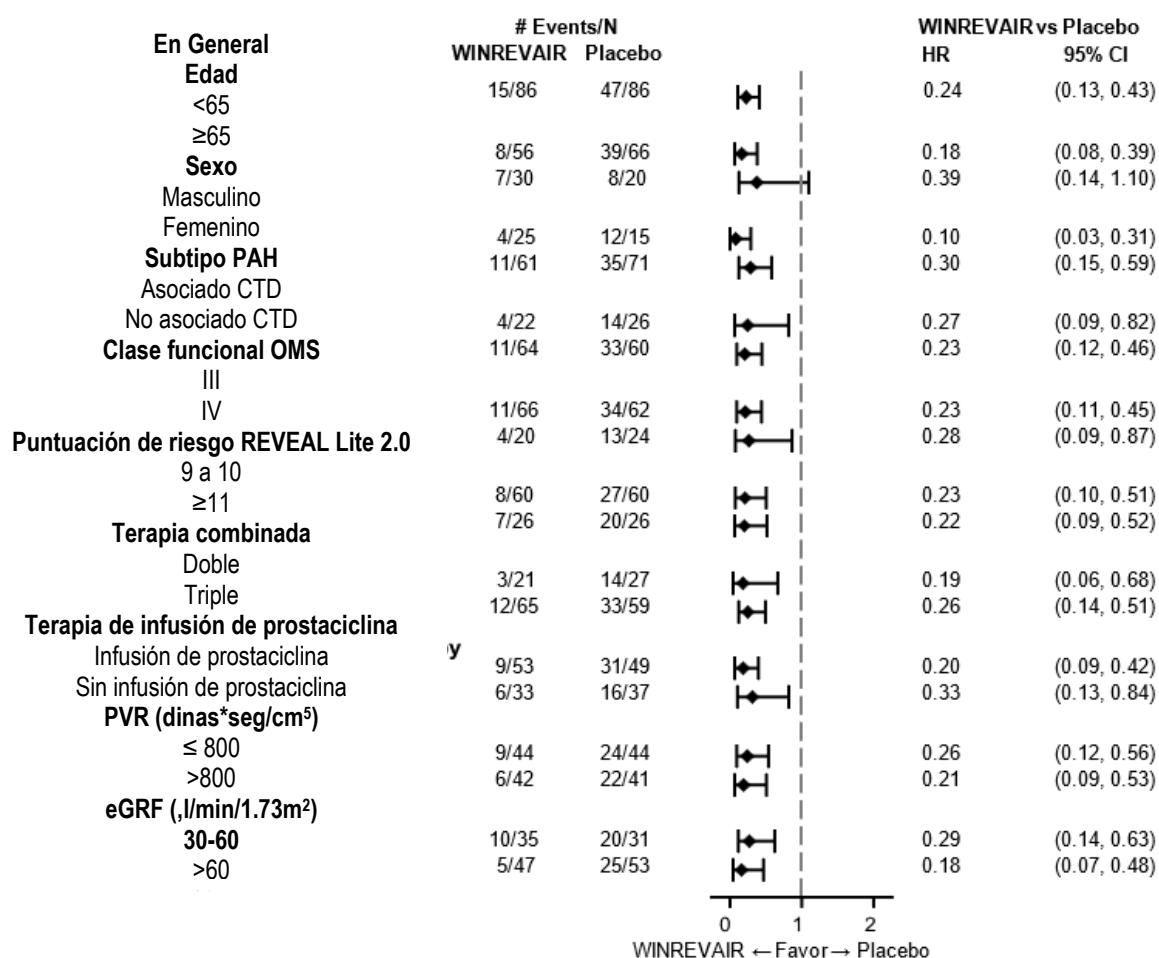
Figura 3: Tiempo hasta el primer evento en ZENITH de muerte por cualquier causa, trasplante de pulmón o hospitalización relacionada con el empeoramiento de la HAP de ≥ 24 horas – Gráfico de Kaplan-Meier



WINREVAIR (n)	86	82	79	61	51	40	28	21	13	9	5	1	0
Placebo (n)	86	74	59	38	28	23	15	10	5	2	1	0	0

n = número de sujeto en riesgo

Figura 4: Cociente de riesgo para el criterio de valoración primario en subgrupos en ZENITH



Los análisis de subgrupos no se mostraron si el número de participantes en la categoría de subgrupo era inferior al 10 % del FAS.

Para los participantes con una puntuación de riesgo REVEAL Lite 2.0 <9 en la selección, se agruparon bajo "9 a 10" para los análisis.

El criterio secundario de supervivencia global (SG) incluyó todas las muertes hasta el corte de datos, excepto aquellas que ocurrieron después de un trasplante de pulmón o la inscripción en un estudio de seguimiento a largo plazo. Se observaron veinte eventos de SG (7 muertes en el grupo de tratamiento con WINREVAIR y 13 muertes en el grupo de placebo). La estimación puntual del HR de SG favoreció al grupo de tratamiento con WINREVAIR sobre el grupo de placebo.

Los criterios secundarios subsecuentes no fueron elegibles para ser evaluados debido a la estrategia de prueba jerárquica.

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.

INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección Preparación y Administración.

VIDA ÚTIL

No utilizar el producto después de la fecha de expira impresa en el envase.

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 con 45 o 60 mg en dosis única.

2 viales de polvo con 45 o 60 mg en dosis única cada uno

Puede que solamente se comercialicen algunos tamaños de envase.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN FINAL

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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.

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

INDUSTRIA ITALIANA

Información válida para Perú:

NOMBRE DE LA DROGUERÍA IMPORTADORA

MERCK SHARP & DOHME PERÚ S.R.L.

Teléfono: 411-5100

FECHA DE REVISIÓN: 10/2025

Phisycian_MK-7962_042025_uspi-mk7962-i-2510r003_000029051_PE

Copyright © 2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA y todas sus afiliadas. Todos los derechos reservados

WINREVAIR® 45 mg Polvo para Solución Inyectable

BE-01485