

Sotatercept 45 mg - 60 mg

Polvo para solución inyectable – Vía subcutánea

VENTA BAJO RECETA

1. CONTRAINDICACIONES.

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

2. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

a. 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)].

b. 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)].

c. 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)].

d. 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)].

e. 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.

3. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

a. 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 embrionaria, 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 embrionaria, 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.

b. 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.

c. 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.

4. 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)*]

a. 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.

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

5. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

a. 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).

6. 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.

Antes de prescribir Winrevair, consulte la información para prescribir completa.