

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Winrevair 45 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Winrevair 60 mg polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Winrevair 45 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 45 mg de sotatercept. Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 50 mg de sotatercept.

Winrevair 60 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 60 mg de sotatercept. Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 50 mg de sotatercept.

Sotatercept es una proteína de fusión homodimérica recombinante constituida por el dominio extracelular del receptor de la activina humana de tipo IIA (ActRIIA) unido al dominio Fc de la IgG1 humana, producida en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable (polvo para inyección).

Polvo: polvo de color blanco a blanquecino.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Winrevair, en combinación con otros tratamientos para la hipertensión arterial pulmonar (HAP), está indicado para el tratamiento de la HAP en pacientes adultos en clase funcional (CF) II, III, y IV de la OMS (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Winrevair sólo debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la HAP.

Posología

Winrevair se administra una vez cada tres semanas como una única inyección subcutánea según el peso del paciente.

Dosis inicial recomendada

Se deben obtener los niveles de hemoglobina (Hb) y de recuento de plaquetas antes de administrar la primera dosis (ver sección 4.4). Está contraindicado iniciar el tratamiento si el recuento de plaquetas es constantemente $< 50 \times 10^9/l$ (ver sección 4.3).

El tratamiento se inicia con una dosis única de 0,3 mg/kg (ver tabla 1).

Tabla 1: volumen de inyección para una dosis de 0,3 mg/kg

Intervalo de peso del paciente (kg)	Volumen de inyección (ml)*	Tipo de kit
30,0 – 40,8	0,2	Kit con 1 vial de 45 mg
40,9 – 57,4	0,3	
57,5 – 74,1	0,4	
74,2 – 90,8	0,5	
90,9 – 107,4	0,6	
107,5 – 124,1	0,7	
124,2 – 140,8	0,8	
140,9 – 157,4	0,9	
157,5 – 174,1	1,0	Kit con 1 vial de 60 mg
174,2 – 180,0	1,1	

*La concentración de la solución reconstituida es 50 mg/ml (ver sección 6.6)

Dosis objetivo recomendada

Tres semanas después de una dosis inicial única de 0,3 mg/kg, la dosis se debe aumentar hasta la dosis objetivo recomendada de 0,7 mg/kg después de verificar que la Hb y el recuento de plaquetas son aceptables (ver sección 4.2 "*Ajustes de la dosis por aumento de la hemoglobina o disminución del recuento de plaquetas*"). El tratamiento se debe continuar a 0,7 mg/kg cada tres semanas a menos que sea necesario ajustar la dosis.

Tabla 2: volumen de inyección para una dosis de 0,7 mg/kg

Intervalo de peso del paciente (kg)	Volumen de inyección (ml)*	Tipo de kit
30,0 – 31,7	0,4	Kit con 1 vial de 45 mg
31,8 – 38,9	0,5	
39,0 – 46,0	0,6	
46,1 – 53,2	0,7	
53,3 – 60,3	0,8	
60,4 – 67,4	0,9	
67,5 – 74,6	1,0	Kit con 1 vial de 60 mg
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	Kit con 2 viales de 45 mg
96,1 – 103,2	1,4	
103,3 – 110,3	1,5	
110,4 – 117,4	1,6	
117,5 – 124,6	1,7	
124,7 – 131,7	1,8	
131,8 – 138,9	1,9	Kit con 2 viales de 60 mg
139,0 – 146,0	2,0	
146,1 – 153,2	2,1	
153,3 – 160,3	2,2	
160,4 – 167,4	2,3	
167,5 o más	2,4	

*La concentración de la solución reconstituida es 50 mg/ml (ver sección 6.6)

Ajustes de la dosis por aumento de la hemoglobina o disminución del recuento de plaquetas

Se debe controlar la Hb y el recuento de plaquetas en las primeras 5 dosis, o en más dosis si los valores son inestables. A partir de entonces, se debe verificar la Hb y el recuento de plaquetas cada 3 a 6 meses y ajustar la dosis si es necesario (ver las secciones 4.4 y 4.8).

El tratamiento se debe retrasar 3 semanas (es decir, un retraso de una dosis) ante cualquiera de las circunstancias siguientes:

- Aumento de la Hb > 1,24 mmol/l (2 g/dl) con respecto a la dosis previa y si está por encima del límite superior de la normalidad (LSN).
- Aumento de la Hb > 2,48 mmol/l (4 g/dl) con respecto al valor basal.
- Aumento de la Hb > 1,24 mmol/l (2 g/dl) por encima del LSN.
- Disminución del recuento de plaquetas a < 50 x 10⁹/l.

Se debe medir de nuevo la Hb y el recuento de plaquetas antes de reiniciar el tratamiento.

En caso de retrasos del tratamiento que duren más de 9 semanas, el tratamiento se debe reanudar a 0,3 mg/kg, y la dosis se debe aumentar a 0,7 mg/kg después de verificar que la Hb y el recuento de plaquetas son aceptables.

Para retrasos en el tratamiento que duren más de 9 semanas debido a recuentos de plaquetas constantemente < 50 x 10⁹/l, el médico debe realizar una reevaluación beneficio/riesgo del paciente antes de reiniciar el tratamiento.

Dosis olvidadas

En caso de olvidar una dosis, se debe administrar lo antes posible. Si la dosis olvidada no se administra en los tres días siguientes a la fecha programada, se debe ajustar el calendario para mantener el intervalo de administración de cada tres semanas.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal (ver sección 5.2). Los datos disponibles sobre el uso de sotatercept en pacientes con HAP con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 30 ml/min/1,73 m²) son limitados.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia hepática (clases A a C en la clasificación de Child-Pugh). Sotatercept no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de Winrevair en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Winrevair es para un sólo uso.

Debe reconstituirse antes de su uso. El medicamento reconstituido es una solución de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente amarilla parduzca.

Winrevair se debe administrar mediante inyección subcutánea en el abdomen (a una distancia mínima de 5 cm del ombligo), en la parte superior del brazo o parte superior del muslo. No se debe inyectar en zonas que tengan cicatrices, doloridas o con hematomas. No se debe utilizar el mismo sitio de inyección en dos inyecciones consecutivas.

Winrevair polvo y disolvente para solución inyectable está indicado para uso bajo la supervisión de un profesional sanitario. Pacientes y cuidadores podrán administrar el medicamento cuando se considere oportuno y cuando reciban formación por parte de un profesional sanitario sobre cómo reconstituir, preparar, medir e inyectar Winrevair polvo y disolvente para solución inyectable. El profesional sanitario debe confirmar en la visita posterior, poco después de la formación, que el paciente o el cuidador pueden realizar estos pasos correctamente. El profesional sanitario también debe considerar reconfirmar la técnica de administración del paciente o del cuidador si se ajusta la dosis, si el paciente requiere un kit diferente, si el paciente desarrolla eritrocitosis (ver sección 4.4), o en cualquier momento a criterio del profesional sanitario.

Para instrucciones detalladas sobre la adecuada preparación y administración de Winrevair, consultar la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con recuentos de plaquetas constantemente < 50 x 10⁹/l antes de iniciar el tratamiento.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Eritrocitosis

Durante el tratamiento con sotatercept se han observado aumentos de la Hb. Una eritrocitosis grave puede aumentar el riesgo de sufrir acontecimientos tromboembólicos y síndrome de hiperviscosidad. Se tiene que usar con precaución en pacientes con eritrocitosis que tengan mayor riesgo de sufrir

acontecimientos tromboembólicos. Se debe controlar la Hb antes de cada dosis en las primeras 5 dosis, o en más dosis si los valores son inestables y cada 3 a 6 meses a partir de entonces para determinar si es necesario ajustar la dosis (ver las secciones 4.2 y 4.8). Si un paciente desarrolla eritrocitosis, el profesional sanitario debe considerar reevaluar la técnica de administración del paciente o cuidador.

Trombocitopenia grave

En algunos pacientes tratados con sotatercept se ha observado una disminución del recuento de plaquetas, incluyendo trombocitopenia grave (recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$). Se notificó trombocitopenia con mayor frecuencia en pacientes que también estaban recibiendo una perfusión de prostaciclina (del 7,7 % al 24,5 %) en comparación con los pacientes que no estaban recibiendo una perfusión de prostaciclina (del 0,0 % al 3,7 %) (ver sección 4.8). Una trombocitopenia grave puede aumentar el riesgo de acontecimientos hemorrágicos. Se debe controlar el recuento de plaquetas antes de cada dosis en las primeras 5 dosis, o en más dosis si los valores son inestables, y cada 3 a 6 meses a partir de entonces para determinar si es necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2).

Hemorragia grave

En estudios clínicos, se han observado acontecimientos hemorrágicos graves (incluyendo hemorragia gastrointestinal e intracraneal) del 4,3 % al 7,0 % de los pacientes durante el tratamiento con sotatercept (ver sección 4.8).

Los pacientes con acontecimientos hemorrágicos graves tenían más probabilidades de estar en tratamiento de base con prostaciclina y/o antitrombóticos, tener un recuento bajo de plaquetas o tener más de 65 años. Se debe informar a los pacientes de cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre. Un médico debe evaluar y tratar adecuadamente los acontecimientos hemorrágicos. Sotatercept no se debe administrar si el paciente experimenta un acontecimiento hemorrágico grave.

Limitación de los datos clínicos

Los estudios clínicos no incluyeron participantes con HAP asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hipertensión portal, esquistosomiasis o enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP).

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 0,20 mg de polisorbato 80 en cada ml de solución reconstituida. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se recomienda realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos cuatro meses después de recibir la última dosis en caso de que se suspenda el tratamiento (ver sección 5.3).

Embarazo

No hay datos relativos al uso de sotatercept en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (aumento de pérdidas postimplantación, reducción en los pesos fetales y retrasos en la osificación) (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Winrevair durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si sotatercept/metabolitos se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento y durante cuatro meses después de la última dosis del tratamiento.

Fertilidad

Según los resultados obtenidos en animales, sotatercept puede afectar a la fertilidad femenina y masculina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sotatercept sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los estudios STELLAR, ZENITH o HYPERION (la frecuencia más alta entre los estudios) fueron epistaxis (45,3 %), cefalea (26,7 %), telangiectasia (26,3 %), diarrea (25,6 %), hemoglobina elevada (15,1 %), trombocitopenia (15,1 %), mareo (14,7 %), dolor de espalda (14 %), erupción (12,3 %), sangrado del tracto gastrointestinal (11,6 %) y hemorragia gingival (10,5 %).

Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia fueron trombocitopenia (< 1,2 %), epistaxis (< 1,2 %) y mareo (< 1,2 %).

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión del tratamiento fueron epistaxis y telangiectasia.

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de sotatercept se evaluó en los estudios de fase 3 controlados con placebo STELLAR, ZENITH e HYPERION, que incluyeron 163, 86 y 160 pacientes con HAP tratados con sotatercept, respectivamente (ver sección 5.1). La mediana de la duración del tratamiento con sotatercept fue de 313 días en el estudio STELLAR, de 434,5 días en el estudio ZENITH y 442,5 días en el estudio HYPERION.

La tabla 3 muestra las reacciones adversas notificadas con sotatercept en estudios clínicos controlados con placebo y en la vigilancia posterior a la comercialización, y se incluyen mediante la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$) o muy raras ($< 1/10\,000$), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia ^{1,2} Hemoglobina elevada ¹
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo Cefalea
Trastornos cardíacos	Frecuencia no conocida	Derrame pericárdico ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Epistaxis
	Poco frecuentes	Derivación intrapulmonar ³
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea Hemorragia gingival ⁴ Sangrado del tracto gastrointestinal ^{4,5}
	Frecuentes	Angioectasia colónica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Telangiectasia ¹ Erupción
	Frecuentes	Eritema Hipopigmentación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor de espalda ⁴
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Prurito en la zona de inyección
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Presión arterial elevada ^{1,6}

¹Ver descripción de reacciones adversas seleccionadas.

²Incluye “trombocitopenia” y “recuento de plaquetas disminuido”.

³Ver “Datos de seguridad a largo plazo”.

⁴La categoría de la frecuencia se basa en el estudio ZENITH.

⁵Incluye “hemorragia gastrointestinal”, “hemorragia del tracto gastrointestinal superior”, “hematemesis”, “hemorragia del tracto gastrointestinal inferior”, “hematoquecia”, “hemorragia rectal”, “melenas” y “gastritis hemorrágica”

⁶Incluye “hipertensión”, “presión arterial diastólica elevada” y “presión arterial aumentada”.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hemoglobina elevada

En el estudio STELLAR, se notificó Hb elevada (hemoglobina elevada y policitemia) en el 8,6 % de los pacientes tratados con sotatercept. Según los datos de laboratorio, en el 15,3 % de los pacientes tratados con sotatercept se produjeron elevaciones moderadas de Hb (> 1,24 mmol/l (2 g/dl) por encima del LSN).

En el estudio ZENITH, se notificó Hb elevada en el 15,1 % de los pacientes tratados con sotatercept. Según los datos de laboratorio, en el 7,1 % de los pacientes tratados con sotatercept se produjeron elevaciones moderadas de Hb.

En el estudio HYPERION, se notificó Hb elevada en el 11,3 % de los pacientes tratados con sotatercept. Según los datos de laboratorio, en el 5,7 % de los pacientes tratados con sotatercept se produjeron elevaciones moderadas de Hb.

Los aumentos de Hb se controlaron mediante ajustes de dosis (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Trombocitopenia

En el estudio STELLAR, se notificó trombocitopenia (trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido) en el 10,4 % de los pacientes tratados con sotatercept. En el 3,1 % de los pacientes

tratados con sotatercept se produjo una reducción grave del recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$. Se notificó trombocitopenia con mayor frecuencia en pacientes que también recibieron perfusión de prostaciclina (21,5 %) en comparación con los pacientes que no recibieron perfusión de prostaciclina (3,1 %).

En el estudio ZENITH, se notificó trombocitopenia en el 15,1 % de los pacientes tratados con sotatercept. En el 6,0 % de los pacientes tratados con sotatercept se produjo una reducción grave del recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$. Se notificó trombocitopenia solo en pacientes que también recibieron perfusión de prostaciclina (24,5 %).

En el estudio HYPERION, se notificó trombocitopenia en el 4,4 % de los pacientes tratados con sotatercept. No se produjo ninguna reducción grave del recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$ en pacientes tratados con sotatercept. Se notificó trombocitopenia con mayor frecuencia en pacientes que también recibieron perfusión de prostaciclina (7,7 %) en comparación con los pacientes que no recibieron perfusión de prostaciclina (3,7 %).

La trombocitopenia se controló mediante ajustes de dosis (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Telangiectasia

En el estudio STELLAR, se observó telangiectasia en el 16,6 % de los pacientes tratados con sotatercept. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición fue de 18,6 semanas. Las suspensiones del tratamiento por telangiectasia fueron del 1 % en el grupo de sotatercept.

En el estudio ZENITH, se observó telangiectasia en el 25,6 % de los pacientes tratados con sotatercept. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición fue de 12,8 semanas. No hubo suspensiones del tratamiento por telangiectasia en el grupo de sotatercept.

En el estudio HYPERION, se observó telangiectasia en el 26,3 % de los pacientes tratados con sotatercept. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición fue de 19,6 semanas. Las suspensiones del tratamiento debidas a telangiectasia fueron del 0,6 % en el grupo de sotatercept.

Presión arterial elevada

En el estudio STELLAR, se notificó presión arterial elevada en el 4,3 % de los pacientes tratados con sotatercept. En los pacientes tratados con sotatercept, la presión arterial sistólica media aumentó en 2,2 mmHg con respecto al valor basal y la presión arterial diastólica en 4,9 mmHg al cabo de 24 semanas.

En el estudio ZENITH, se notificó presión arterial elevada en el 2,3 % de los pacientes tratados con sotatercept. En los pacientes tratados con sotatercept, la presión arterial sistólica media aumentó en 3,1 mmHg con respecto al valor basal y la presión arterial diastólica en 5,1 mmHg al cabo de 24 semanas.

En el estudio HYPERION, se notificó presión arterial elevada en el 6,9 % de los pacientes tratados con sotatercept. En los pacientes tratados con sotatercept, la presión arterial sistólica media aumentó en 3,6 mmHg con respecto al valor basal y la presión arterial diastólica en 4,5 mmHg al cabo de 24 semanas.

Derrame pericárdico

Se han notificado casos de nueva aparición o empeoramiento de derrames pericárdicos (incluido el taponamiento cardíaco) en pacientes tratados con sotatercept, a pesar de la mejora o estabilidad de la hemodinámica de la HAP. La mayoría de los casos se notificaron en pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conjuntivo, derrame pericárdico preexistente, o ambos; la mayoría también recibió análogos de prostaciclina.

Pacientes de edad avanzada

Con la excepción de acontecimientos hemorrágicos (un grupo colectivo de acontecimientos adversos de interés clínico), no hubo diferencias en cuanto a seguridad entre los subgrupos de edad < 65 y ≥ 65 años.

En el estudio STELLAR, los acontecimientos hemorrágicos fueron más frecuentes en el subgrupo de sotatercept de mayor edad (52 % versus 31,9 % en los pacientes < 65 años); sin embargo, no hubo desequilibrios notables entre las categorías de edad en lo que respecta a ningún acontecimiento hemorrágico específico. Se produjo hemorragia grave en el 3,6 % de los pacientes < 65 años y en el 8,0 % de los pacientes ≥ 65 años tratados con sotatercept.

En el estudio ZENITH, los acontecimientos hemorrágicos fueron más frecuentes en el subgrupo de sotatercept de mayor edad (73,3 % versus 60,7 % en los pacientes < 65 años). Se produjo hemorragia grave en el 3,6 % de los pacientes < 65 años y en el 13,3 % de los pacientes ≥ 65 años tratados con sotatercept.

En el estudio HYPERION, los acontecimientos hemorrágicos fueron más frecuentes en el subgrupo de sotatercept de mayor edad (55,9 % versus 38 % en los pacientes < 65 años). Se produjo hemorragia grave en el 2,2 % de los pacientes < 65 años y en el 13,2 % de los pacientes ≥ 65 años tratados con sotatercept.

Datos de seguridad a largo plazo

Se dispone de datos agrupados de seguridad a largo plazo procedentes de 431 pacientes que participaron en estudios clínicos de fase 2 y fase 3 (PULSAR, SPECTRA y STELLAR). La mayoría de estos pacientes continuó en el estudio SOTERIA, un estudio en curso de seguimiento y abierto sobre la seguridad y la eficacia a largo plazo de sotatercept. La duración media de la exposición fue de 173 semanas, con una exposición máxima de 355 semanas. El perfil de seguridad fue similar, en general, al observado en el estudio pivotal STELLAR. Se ha notificado derivación intrapulmonar de derecha a izquierda en participantes que desarrollaron empeoramiento de la hipoxemia a pesar de la mejora en la hemodinámica de la HAP.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En un estudio de fase 1 con voluntarios sanos, un participante que recibió una dosis de 1 mg/kg de sotatercept, experimentó un aumento de la Hb asociado con hipertensión sintomática que mejoró con flebotomía.

En caso de sobredosis en un paciente con HAP, se debe vigilar estrechamente los aumentos de la Hb y de la presión arterial y se deben aplicar cuidados de apoyo según proceda (ver las secciones 4.2 y 4.4). Sotatercept no es dializable durante la hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihipertensivos, antihipertensivos para la hipertensión arterial pulmonar.
código ATC: C02KX06

Mecanismo de acción

Sotatercept es un inhibidor de la señalización de activina con gran selectividad por la Activina-A, una glucoproteína dimérica que pertenece a la superfamilia de ligandos del factor de crecimiento transformante β (TGF- β). La Activina-A se une al receptor de la activina de tipo IIA (ActRIIA) que regula la señalización clave para la inflamación, proliferación celular, apoptosis y homeostasis tisular.

Los niveles de Activina-A están aumentados en pacientes con HAP. La unión de la activina al ActRIIA promueve la señalización proliferativa, mientras que hay una disminución en la señalización antiproliferativa del receptor tipo II de la proteína morfogenética ósea (BMPRII). El desequilibrio en la señalización ActRIIA-BMPRII que subyace a la HAP da lugar a una hiperproliferación de células vasculares, lo que causa un remodelado patológico de la pared de las arterias pulmonares, estrechamiento de la luz arterial e incremento de la resistencia vascular pulmonar, con el consiguiente aumento de la presión arterial pulmonar y disfunción del ventrículo derecho.

Sotatercept está compuesto por una proteína de fusión recombinante homodimérica del receptor de la activina de tipo IIA-Fc (ActRIIA-Fc), que actúa a modo de trampa de ligando que elimina el exceso de Activina-A y otros ligandos del ActRIIA, inhibiendo la señalización de activina. En consecuencia, sotatercept reequilibra la señalización proproliferativa (mediada por ActRIIA/Smad2/3) y la antiproliferativa (mediada por BMPRII/Smad1/5/8) para modular la proliferación vascular.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio clínico de fase 2 (PULSAR) se evaluó la resistencia vascular pulmonar (RVP) en pacientes con HAP después de 24 semanas de tratamiento con sotatercept. La disminución de la RVP con respecto al valor basal fue significativamente mayor en los grupos de 0,7 y 0,3 mg/kg de sotatercept en comparación con el grupo placebo. La diferencia media de mínimos cuadrados ajustada con placebo desde el momento basal fue de -269,4 dinas*s/cm⁵ (IC del 95 %: -365,8; -173,0) en el grupo de 0,7 mg/kg de sotatercept y de -151,1 dinas*s/cm⁵ (IC del 95 %: -249,6; -52,6) en el grupo de 0,3 mg/kg de sotatercept.

En modelos de HAP en ratas, un análogo de sotatercept redujo la expresión de marcadores proinflamatorios en la pared arterial pulmonar, redujo el reclutamiento de leucocitos, inhibió la proliferación de células endoteliales y musculares lisas y favoreció la apoptosis en la vasculatura enferma. Estos cambios celulares se asociaron a unas paredes vasculares más finas, una corrección del remodelado arterial y ventricular derecho y una mejoría de la hemodinámica.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos anti-fármaco (ADA, por sus siglas en inglés) en el 27 % de los pacientes en el estudio STELLAR, en el 43 % de los pacientes en el estudio ZENITH y en el 40 % de los pacientes en el estudio HYPERION. No se observó evidencia del impacto de los ADA en la farmacocinética, en la eficacia o en la seguridad.

Eficacia clínica y seguridad

ESTUDIO STELLAR

Se evaluó la eficacia de sotatercept en pacientes adultos con HAP en el estudio pivotal STELLAR. STELLAR fue un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico y de grupos paralelos en el que se aleatorizó en una proporción 1:1 a 323 pacientes con HAP (CF de la OMS II o III) a recibir sotatercept (dosis inicial de 0,3 mg/kg con aumento hasta la dosis objetivo de 0,7 mg/kg) (n = 163) o placebo (n = 160) administrados por vía subcutánea una vez cada tres semanas. Los pacientes continuaron con su tratamiento asignado en el periodo de tratamiento a largo plazo doble ciego hasta que todos los pacientes completaron la semana 24.

Los participantes en este estudio eran adultos con una mediana de edad de 48,0 años (intervalo: 18 a 82 años) de los cuales el 16,7 % eran mayores de 65 años. La mediana del peso era de 68,2 kg (intervalo: 38,0 a 141,3 kg); el 89,2 % de los participantes eran de raza blanca y el 79,3 % no eran

hispanos ni latinos y el 79,3 % eran mujeres. Las etiologías más frecuentes de la HAP fueron: HAP idiopática (58,5 %), HAP hereditaria (18,3 %) y HAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo (14,9 %), HAP asociada con cardiopatía congénita simple con cortocircuitos sistémico-pulmonares corregidos (5 %) o HAP inducida por fármacos o toxinas (3,4 %). El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico de HAP y el cribado fue de 8,76 años.

La mayoría de los participantes estaba recibiendo tratamiento de base con triple (61,3 %) o doble (34,7 %) terapia para la HAP y más de un tercio (39,9 %) recibía perfusiones de prostaciclina. Las proporciones de participantes en las clases funcionales II y III de la OMS fueron del 48,6 % y del 51,4 %, respectivamente. Del estudio STELLAR quedaron excluidos los pacientes diagnosticados de HAP asociada al VIH, HAP asociada a hipertensión portal, HAP asociada a esquistosomiasis y EVOP.

La variable primaria de eficacia fue la variación de la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) entre el momento basal y la semana 24. En el grupo de tratamiento con sotatercept, la mediana de la variación ajustada respecto a placebo de la PM6M entre el momento basal y la semana 24 fue de 40,8 metros (IC del 95 %: 27,5; 54,1; $p < 0,001$). La mediana de las variaciones ajustadas respecto a placebo de la PM6M en la semana 24 también se evaluó en distintos subgrupos. El efecto del tratamiento fue coherente en los diferentes subgrupos incluyendo sexo, grupo de diagnóstico de HAP, tratamiento de base inicial, tratamiento inicial con una perfusión de prostaciclina, CF de la OMS y RVP basal.

Las variables secundarias incluyeron mejorías en el criterio de la mejoría multicomponente (MMC), RVP, fracción N-terminal del péptido natriurético de tipo B (NT-proBNP), CF de la OMS, tiempo hasta la muerte o hasta el primer acontecimiento de empeoramiento clínico.

La MMC fue una variable predefinida que se midió mediante la proporción de pacientes que cumplieron los tres criterios siguientes en la semana 24 con respecto al momento basal: mejora de la PM6M (aumento ≥ 30 m), mejoría en NT-proBNP (disminución del NT-proBNP ≥ 30 % o mantenimiento/consecución de una concentración de NT-proBNP < 300 ng/l) y mejoría en la CF de la OMS o mantenimiento de una CF II de la OMS.

La progresión de la enfermedad se midió mediante el tiempo transcurrido hasta la muerte o hasta el primer acontecimiento de empeoramiento clínico. Los acontecimientos de empeoramiento clínico comprendieron: inclusión en lista de espera para trasplante de pulmón y/o corazón relacionada con empeoramiento, necesidad de iniciar tratamiento de rescate con un tratamiento de base aprobado para la HAP o necesidad de aumentar la dosis de prostaciclina en perfusión en ≥ 10 %, necesidad de septostomía auricular, hospitalización por empeoramiento de la HAP (≥ 24 horas) o deterioro de la HAP (empeoramiento de la CF de la OMS y disminución de la PM6M ≥ 15 %, produciéndose ambos acontecimientos al mismo tiempo o en momentos diferentes). Se registraron los acontecimientos de empeoramiento clínico y la muerte hasta que el último paciente completó la visita de la semana 24 (datos hasta la fecha límite para la inclusión de datos; mediana de la duración de la exposición de 33,6 semanas).

En la semana 24, el 38,9 % de los pacientes tratados con sotatercept mostraron mejoría en la MMC frente al 10,1 % en el grupo placebo ($p < 0,001$). La diferencia en la mediana de la RVP entre el grupo de tratamiento con sotatercept y el de placebo fue de $-234,6$ dinas*s/cm⁵ (IC del 95 %: $-288,4$; $-180,8$; $p < 0,001$). La diferencia en la mediana del NT-proBNP entre el grupo de tratamiento con sotatercept y el de placebo fue de $-441,6$ pg/ml (IC del 95 %: $-573,5$; $-309,6$; $p < 0,001$). La mejoría en la CF de la OMS desde el inicio se produjo en el 29 % de los pacientes en el grupo de sotatercept frente al 13,8 % del grupo placebo ($p < 0,001$).

El tratamiento con sotatercept produjo una reducción en un 82 % (HR 0,182, IC del 95 %: 0,075; 0,441; $p < 0,001$) en la incidencia de muerte o acontecimientos de empeoramiento clínico comparado con placebo (ver tabla 4). El efecto del tratamiento de sotatercept frente a placebo comenzó en la semana 10 y continuó durante todo el estudio.

Tabla 4: muerte o acontecimientos de empeoramiento clínico en el estudio STELLAR

	Sotatercept (N = 163)	Placebo (N = 160)
Número total de sujetos en los que se produjo muerte o, por lo menos, un acontecimiento de empeoramiento clínico, n (%)	7 (4,3)	29 (18,1)
Evaluación de la muerte o del primer acontecimiento de empeoramiento clínico*, n (%)		
Muerte	2 (1,2)	6 (3,8)
Inclusión en lista de espera para trasplante de pulmón y/o corazón relacionado con empeoramiento	1 (0,6)	1 (0,6)
Necesidad de septostomía auricular	0 (0,0)	0 (0,0)
Hospitalización específica por HAP (≥ 24 horas)	0 (0,0)	8 (5,0)
Deterioro de la HAP†	4 (2,5)	15 (9,4)

* En un sujeto se puede registrar más de una evaluación para su primer acontecimiento de empeoramiento clínico. En dos participantes que recibieron placebo y en ninguno de los participantes que recibieron sotatercept se registró más de una evaluación en relación con su primer acontecimiento de empeoramiento clínico. El análisis excluyó el componente “necesidad de iniciar tratamiento de rescate con un tratamiento de la HAP aprobado o necesidad de aumentar la dosis de la perfusión de prostaciclina en un 10 % o más”.

†El deterioro de la HAP se definió como la aparición de los dos acontecimientos siguientes en cualquier momento, aunque hubieran comenzado en momentos diferentes, en comparación con sus valores basales: (a) empeoramiento de la clase funcional de la OMS (de II a III, de III a IV, de II a IV, etc.) y (b) disminución de la PM6M ≥ 15 % (confirmada por dos PM6M medidas con, al menos, 4 horas de diferencia, pero no más de una semana).

N = número de sujetos incluidos en el grupo de análisis completo; n = número de sujetos incluidos en la categoría. Los porcentajes se calculan como (n/N)*100.

ESTUDIO ZENITH

En el estudio ZENITH se evaluó la eficacia de sotatercept en pacientes adultos con HAP en CF de la OMS III o IV con alto riesgo de mortalidad. El estudio ZENITH fue un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de grupos paralelos en el que 172 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a sotatercept (dosis inicial de 0,3 mg/kg con aumento hasta la dosis objetivo de 0,7 mg/kg) (n = 86) o placebo (n = 86) administrado por vía subcutánea una vez cada 3 semanas. Los pacientes que no experimentaron un acontecimiento de la variable primaria compuesta permanecieron en el período de tratamiento doble ciego controlado con placebo, mientras que los pacientes que experimentaron un acontecimiento de hospitalización relacionada con el empeoramiento de la HAP de ≥ 24 horas fueron elegibles para ser incluidos en el estudio abierto de seguimiento a largo plazo SOTERIA.

Los participantes en el estudio ZENITH eran adultos con una mediana de edad de 57,5 años (intervalo: 18 a 75 años) de los cuales el 29,1 % tenían ≥ 65 años de edad; el 86,6 % de los participantes eran de raza blanca y el 87,8 % no eran hispanos ni latinos; y el 76,7 % eran mujeres. Las etiologías de HAP estudiadas fueron HAP idiopática (50,0 %), HAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo (ETC) (27,9 %), HAP hereditaria (10,5 %), HAP inducida por fármacos o toxinas (6,4 %) y HAP asociada con cortocircuitos congénitos corregidos (5,2 %). El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico de HAP y el cribado fue de 7,68 años. Los participantes estaban recibiendo tratamiento de base con triple (72,1 %) o doble (27,9 %) terapia para la HAP, y el 59,3 % estaba recibiendo perfusión de prostaciclina. Las proporciones de participantes en CF III de la OMS fue del 74,4 % y del 25,6 % en CF IV de la OMS. La puntuación de riesgo REVEAL Lite 2 fue < 9 para el 2,3 % de los participantes, de 9 a 10 para el 67,4 % de los participantes, y ≥ 11 para el 30,2 % de los participantes. Del estudio ZENITH quedaron excluidos los pacientes diagnosticados con HAP asociada al VIH, HAP asociada a hipertensión portal, EVOP o hemangiomatosis capilar pulmonar o signos evidentes de afectación capilar y/o venosa.

La variable primaria de eficacia fue el tiempo hasta el primer acontecimiento de muerte por cualquier causa, trasplante de pulmón u hospitalización relacionada con el empeoramiento de la HAP de ≥ 24 horas. El tratamiento con sotatercept dio lugar a una reducción del 76 % (HR: 0,24; IC del 95 %: 0,13;

0,43; $p < 0,0001$) en la aparición del primer acontecimiento de la variable primaria compuesta (ver Tabla 5). Un menor número de participantes en el grupo de tratamiento con sotatercept (15 (17,4 %)) que en el grupo placebo (47 (54,7 %)) tuvieron un acontecimiento de la variable primaria compuesta hasta la fecha de corte de datos.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el primer acontecimiento fue de 9,6 meses (IC del 95%: 6,2; 14,8) en el grupo placebo. Las curvas de Kaplan-Meier comenzaron a separarse aproximadamente en la semana 5, y la separación aumentó durante el resto del estudio (ver Figura 1). El efecto del tratamiento fue consistente en los diferentes subgrupos de edad, sexo, subtipo de HAP (asociada a ETC versus no asociada a ETC), CF de la OMS, tratamiento de base doble versus triple al inicio, tratamiento con perfusión de prostaciclina al inicio, RVP basal y TFG basal.

Tabla 5: componentes de la variable primaria en el estudio ZENITH

	Sotatercept	Placebo	Cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC del 95 %) valor de p^a
	(N = 86) n (%)	(N = 86) n (%)	
Número (%) de participantes con ≥ 1 acontecimiento primario durante o después de ZENITH	15 (17,4)	47 (54,7)	0,24 (0,13; 0,43)
Primer acontecimiento del compuesto de la variable primaria, por componente ^b			$< 0,0001$
Muerte por cualquier causa ^c	6 (7,0)	3 (3,5)	
Trasplante de pulmón	1 (1,2)	1 (1,2)	
Hospitalización relacionada con el empeoramiento de la HAP de ≥ 24 horas	8 (9,3)	43 (50,0)	
Participantes con cualquier acontecimiento de los componentes del compuesto ^d			
Muerte por cualquier causa ^{c,e}	7 (8,1)	13 (15,1)	
Trasplante de pulmón	1 (1,2)	6 (7,0)	
Hospitalización relacionada con el empeoramiento de HAP de ≥ 24 horas	8 (9,3)	43 (50,0)	

^a El análisis de la variable primaria compuesta incluye la primera aparición de un acontecimiento de morbilidad-mortalidad adjudicado hasta la fecha de corte de datos. Se incluyen todas las muertes previas al corte, independientemente de la adjudicación y de si ocurrieron durante o después del estudio ZENITH.

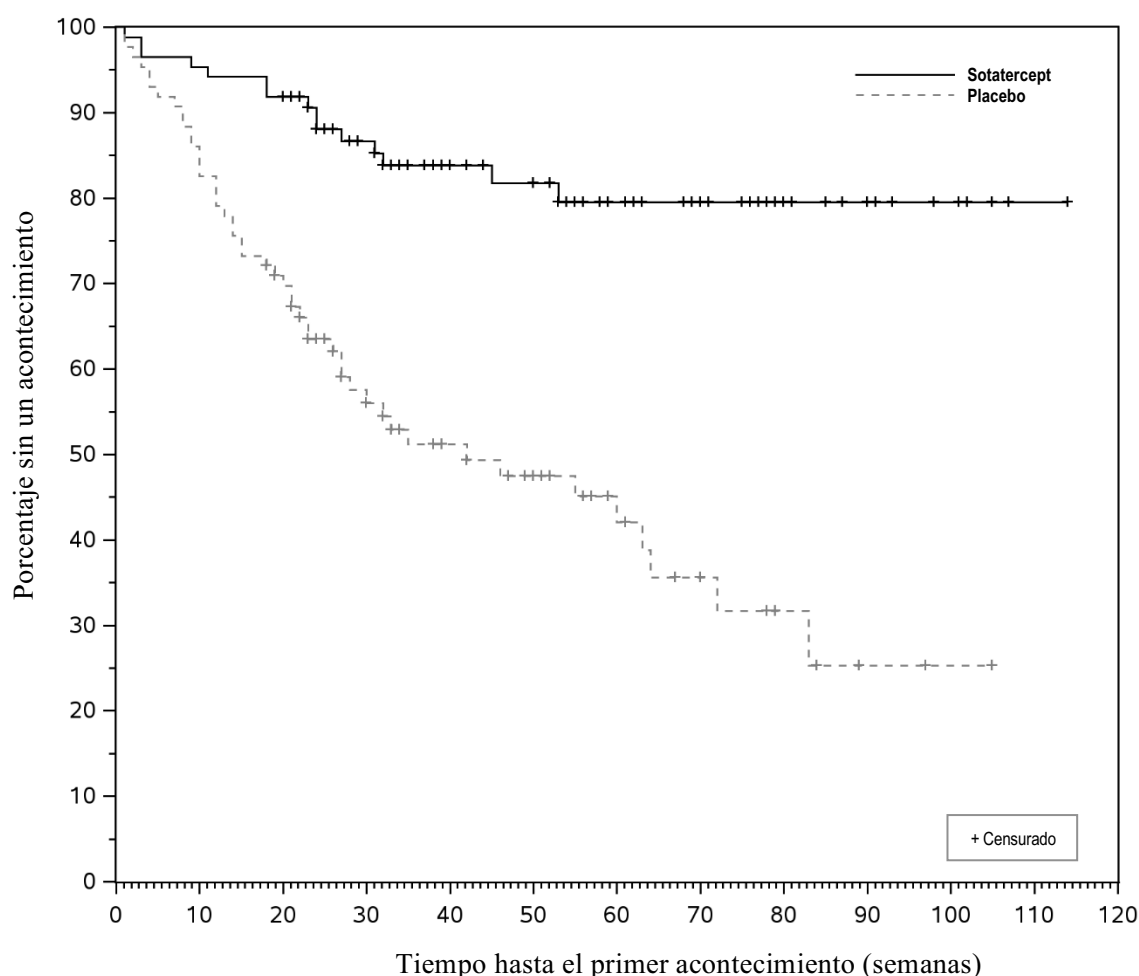
^b Los participantes que experimentaron >1 componente, se cuentan solo para el componente que ocurrió primero.

^c Incluye todas las muertes hasta la fecha de corte de datos, excepto las que ocurren después del trasplante de pulmón o la inclusión en el estudio SOTERIA.

^d Muestra cada componente de la variable primaria compuesta como un resultado independiente. Un participante se incluye en más de una fila si se observaron múltiples acontecimientos que cumplen la definición de la variable primaria.

^e Corresponde a la primera variable secundaria del estudio ZENITH.

Figura 1: tiempo hasta el primer acontecimiento de muerte por cualquier causa, trasplante de pulmón u hospitalización relacionada con el empeoramiento de la HAP de ≥ 24 horas en el gráfico de Kaplan-Meier del estudio ZENITH



Sotatercept (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 participantes en riesgo

Basado en el resultado de la variable primaria, el estudio se detuvo por eficacia favorable en el análisis intermedio. El análisis principal de la primera variable secundaria en la estrategia de pruebas jerárquicas, la supervivencia global (SG), incluyó todas las muertes hasta la fecha de corte de datos, excepto las que ocurrieron después del trasplante de pulmón o de la inclusión en un estudio de seguimiento a largo plazo (ver Tabla 5). La estimación puntual del HR de la SG favoreció al grupo de tratamiento con sotatercept sobre el grupo placebo (HR: 0,42; IC del 95 %: 0,17; 1,07; $p=0,0313$), pero no se traspasó el límite de significación estadística en el análisis intermedio ($p < 0,0021$).

Otras variables secundarias incluyeron aumentos de la supervivencia sin trasplante, NT-proBNP, presión arterial pulmonar (PAP) media, RVP, PM6M, gasto cardiaco y CF de la OMS.

La estimación puntual de la supervivencia sin trasplante favoreció al grupo de tratamiento con sotatercept sobre el grupo placebo (HR: 0,34; IC del 95 %: 0,15; 0,78). En la semana 24, la mediana de la diferencia del tratamiento en NT-proBNP entre los grupos de sotatercept y placebo fue de -2339,1 pg/ml (IC del 95 %: (-3378,7 a -1299,4). La mediana de la diferencia del tratamiento en la PAP media entre los grupos de sotatercept y placebo fue de -21,2 mmHg (IC del 95 %: -27,8 a -14,6). La mediana de la diferencia del tratamiento en la RVP entre los grupos de sotatercept y placebo fue de -339,6 dyn*seg/cm⁵ (IC del 95 %: -511,1 a -168,1). La mediana de la diferencia del tratamiento en la PM6M entre los grupos de sotatercept y placebo fue de 63,0 m (IC del 95 %: 23,2 a 102,7). La

mediana de la diferencia del tratamiento en el gasto cardíaco entre los grupos de sotatercept y placebo fue de 0,5 l/min (IC del 95 %: -0,2 a 1,2). La mejoría en la CF de la OMS desde el inicio se produjo en el 55,8 % de los pacientes tratados con sotatercept frente al 27,9 % con placebo.

ESTUDIO HYPERION

En el estudio HYPERION se evaluó la eficacia de sotatercept en pacientes adultos con HAP de nuevo diagnóstico (CF II o III de la OMS, con diagnóstico dentro de los 12 meses previos al cribado) con un riesgo de intermedio a alto de progresión de la enfermedad. El estudio HYPERION fue un estudio clínico global, doble ciego, controlado con placebo, en el que 320 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir sotatercept (dosis inicial de 0,3 mg/kg con aumento hasta la dosis objetivo de 0,7 mg/kg) (n = 160) o placebo (n = 160), administrados por vía subcutánea una vez cada 3 semanas. El estudio HYPERION se detuvo de forma temprana basándose en los resultados positivos del análisis intermedio del estudio ZENITH y en una revisión de la totalidad de los datos del programa clínico de sotatercept.

Los participantes en este estudio eran adultos con una mediana de edad de 60,0 años (intervalo: 18 a 88 años) de los cuales el 40,6 % tenían ≥ 65 años de edad; el 86,3 % de los participantes eran de raza blanca, el 76,6 % no eran hispanos ni latinos y el 72,5 % eran mujeres. Las etiologías de HAP estudiadas fueron HAP idiopática (59,4 %), HAP asociada a ETC (30,3 %), HAP hereditaria (5,9 %), HAP inducida por fármacos o toxinas (2,5 %) y HAP asociada a cardiopatía congénita simple con cortocircuitos sistémico-pulmonares reparados (al menos 1 año tras la reparación del cortocircuito (1,9 %)). El tiempo medio desde el diagnóstico de HAP fue de 0,7 años. Todos los participantes estaban recibiendo tratamiento de base con doble (72,2 %) o triple (27,8 %) terapia para la HAP, y el 16,6 % estaba recibiendo perfusión de prostaciclina. Las proporciones de participantes en CF II de la OMS fue del 21,3 % y en CF III de la OMS fue del 78,8 %. La puntuación de riesgo REVEAL Lite 2 fue < 6 en el 20,6 % de los participantes, de 6 a 7 en el 50,9 % de los participantes y ≥ 8 en el 28,1 % de los participantes. La puntuación de riesgo COMPERA 2 fue baja en el 1,9 % de los participantes, intermedia-baja en el 64,1 %, intermedia-alta en el 32,2 %, alta en el 1,6 % y ausente en el 0,3 % de los participantes. Del estudio HYPERION quedaron excluidos los pacientes diagnosticados con HAP asociada a enfermedad por VIH, HAP asociada a hipertensión portal, HAP asociada a esquistosomiasis, EVOP y hemangiomatosis capilar pulmonar.

La variable primaria de eficacia fue el tiempo hasta el empeoramiento clínico (TTCW, por sus siglas en inglés), definido como el tiempo hasta la muerte o el primer acontecimiento de morbilidad confirmado. Los acontecimientos que componían esta variable incluyeron muerte por cualquier causa, hospitalización no planificada relacionada con el empeoramiento de la HAP de ≥ 24 horas, septostomía auricular, trasplante de pulmón y deterioro en la PM6M desde el valor basal combinado con al menos uno de los siguientes criterios: empeoramiento de la CF de la OMS, signos/síntomas de aumento de la insuficiencia del corazón derecho o adición de un nuevo tratamiento de base para la HAP o cambio a una vía de administración parenteral.

En el grupo de tratamiento con sotatercept, el riesgo de experimentar un primer acontecimiento de empeoramiento clínico fue un 76 % menor en comparación con el grupo placebo (HR: 0,24; IC del 95 %: 0,14; 0,41; $p < 0,0001$) (ver tabla 6). Un menor número de participantes en el grupo de tratamiento con sotatercept (17 (10,6 %)) que en el grupo placebo (59 (36,9 %)) tuvieron un acontecimiento de la variable primaria.

La mediana de TTCW fue de 23,0 meses (IC del 95 %: 17,3; NR) en el grupo placebo. Las curvas de Kaplan-Meier mostraron una separación temprana a partir de aproximadamente la semana 5 y con una separación creciente durante el resto del estudio (ver la figura 2). El efecto del tratamiento fue consistente en los subgrupos: edad, sexo, subtipo de la HAP (HAP idiopática, HAP asociada a ETC), tratamiento de base para la HAP doble frente a triple, CF de la OMS, perfusión de prostaciclina frente a tratamiento sin perfusión de prostaciclina, RVP, TFG, puntuación REVEAL Lite 2, puntuación de riesgo COMPERA 2 intermedia-baja frente a intermedia-alta.

Tabla 6: componentes de la variable primaria en el estudio HYPERION

	Sotatercept (N = 160) n (%)	Placebo (N = 160) n (%)	Cociente de riesgos (IC del 95 %) Valor de P
Número (%) de participantes con ≥ 1 acontecimiento primario durante o después de HYPERION*	17 (10,6)	59 (36,9)	0,24 (0,14; 0,41) < 0,0001
Primer acontecimiento del compuesto de la variable primaria, por componente [†]			
Muerte por cualquier causa	7 (4,4)	5 (3,1)	
Hospitalización no planificada relacionada con PAH de > 24 horas	2 (1,3)	12 (7,5)	
Septostomía auricular	0	0	
Trasplante de pulmón	0	0	
Deterioro del rendimiento en el ejercicio debido a PAH	8 (5,0)	46 (28,8)	
Participantes con cualquier acontecimiento de los componentes del compuesto [‡]			
Muerte por cualquier causa	7 (4,4)	6 (3,8)	
Hospitalización no planificada relacionada con PAH de ≥ 24 horas	3 (1,9)	14 (8,8)	
Septostomía auricular	0	0	
Trasplante de pulmón	0	0	
Deterioro del rendimiento en el ejercicio debido a PAH [§]	8 (5,0)	46 (28,8)	

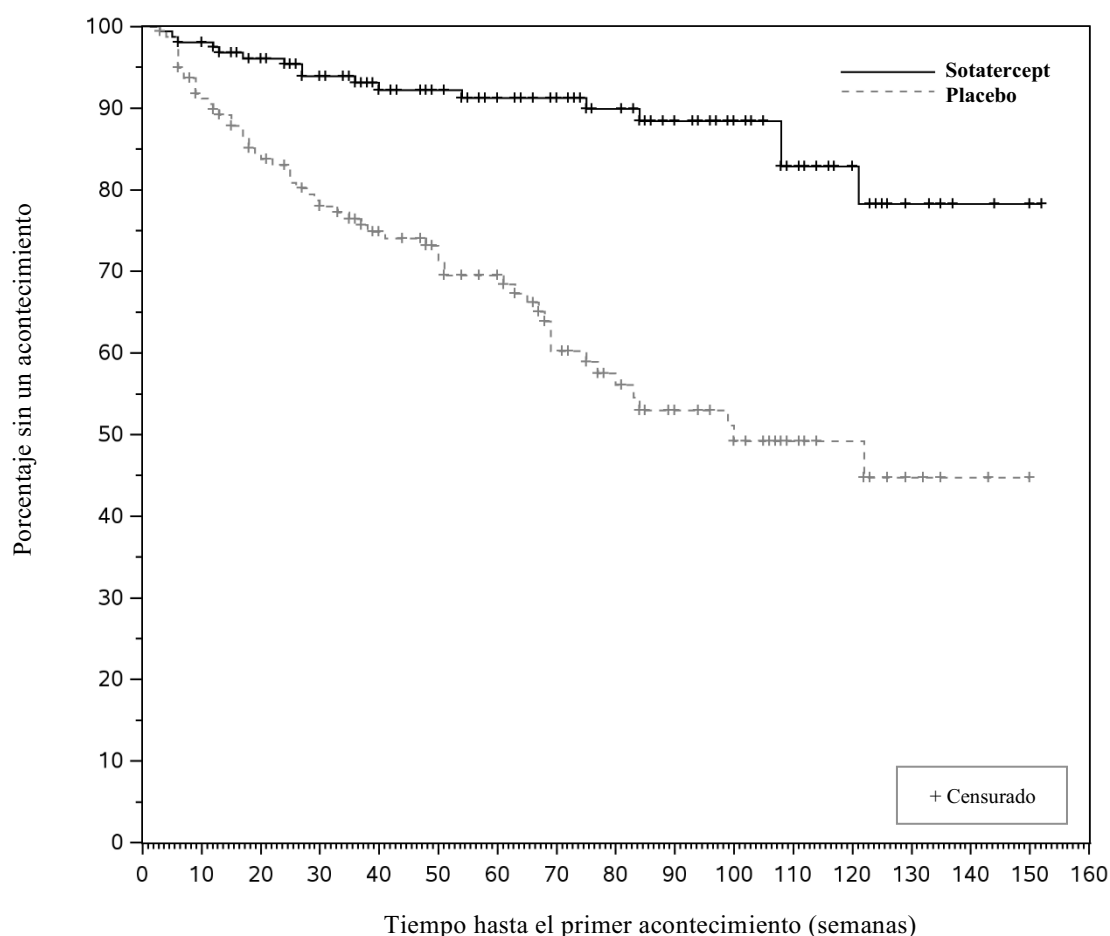
* El análisis de la variable primaria compuesta incluye la primera aparición de un acontecimiento de empeoramiento clínico adjudicado. Se incluyen todas las muertes, independientemente de la adjudicación y de si ocurrieron durante o después del estudio HYPERION, excepto las que ocurrieron después de la inclusión en el estudio SOTERIA.

[†] Los participantes que experimentaron > 1 componente, se contabilizan únicamente en el componente que ocurrió primero. Los participantes que experimentaron múltiples componentes simultáneamente como su primer acontecimiento, se contabilizan en cada primer componente aplicable.

[‡] Muestra cada componente de la variable primaria compuesta como un resultado independiente. Un participante se incluye en más de una fila si se observaron múltiples acontecimientos que cumplían la definición de la variable primaria.

[§] Definido como una disminución en la 6MWD respecto al promedio de las pruebas de diagnóstico en 2 pruebas consecutivas (que deben estar separadas por al menos 4 horas) y al menos 1 de los siguientes: empeoramiento de la CF de la OMS, signos/síntomas de aumento de la insuficiencia del corazón derecho; o adición/cambio de un tratamiento de base para la HAP.

Figura 2: tiempo hasta el primer acontecimiento de empeoramiento clínico en el gráfico de Kaplan-Meier del estudio HYPERION



Sotatercept (n)	160	152	138	125	109	95	87	75	63	53	40	26	21	10	4	2	0
Placebo (n)	160	142	122	107	92	80	70	50	40	31	27	16	11	5	2	1	0

n = número de participantes en riesgo

Las variables secundarias incluyeron mejoras en el criterio de la mejoría multicomponente (MMC), NT-proBNP, CF de la OMS y en PM6M.

La MMC se midió mediante la proporción de participantes que cumplieron todos los criterios siguientes en la semana 24 con respecto al momento basal: mejora de la PM6M (aumento ≥ 30 m), mejoría en NT-proBNP (disminución del NT-proBNP ≥ 30 % o mantenimiento/consecución de una concentración de NT-proBNP < 300 ng/l) y mejoría en la CF de la OMS o mantenimiento de una CF II de la OMS. Para cada componente de la definición de la MMC, la proporción observada de participantes fue mayor en el grupo de sotatercept en comparación con el grupo de placebo. La proporción de participantes que cumplieron los tres criterios de la MMC fue significativamente mayor en el grupo de sotatercept (29,4 %) que en el grupo de placebo (14,6 %) ($p = 0,003$). En la semana 24, la mediana de la diferencia del tratamiento en la PM6M entre los grupos de sotatercept y placebo fue de 21,4 m (IC del 95 %: 4,65; 38,24). La mediana de la diferencia del tratamiento en NT-proBNP entre los grupos de sotatercept y placebo fue de -308,6 pg/ml (IC del 95 %: -434,84; -182,37). La mejora en la CF de la OMS desde el valor basal se produjo en el 55,2 % de los pacientes del grupo de sotatercept frente al 38,9 % del grupo de placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Winrevair en uno o más grupos de la población pediátrica en

el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En pacientes con HAP, en los estudios de fase 2 y fase 3 PULSAR, SPECTRA y STELLAR, la media geométrica (coeficiente de variación porcentual (CV %)) del AUC en estado estacionario y de la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) en estado estacionario con la dosis de 0,7 mg/kg cada tres semanas fue de 171,3 $\mu\text{g}\times\text{d}/\text{ml}$ (34,2 %) y 9,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (30 %), respectivamente. El AUC y la $C_{\text{máx}}$ de sotatercept aumentan de forma proporcional a la dosis. El estado estacionario se alcanza aproximadamente a las 15 semanas de tratamiento. El índice de acumulación del AUC de sotatercept fue de aproximadamente 2,2. La exposición a sotatercept en participantes con HAP en el estudio de fase 3 ZENITH fue consistente con los datos anteriores.

Absorción

La formulación subcutánea (SC) tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 66 % basado en el análisis de farmacocinética poblacional. La concentración máxima de sotatercept se alcanza en un tiempo medio hasta alcanzarse la concentración máxima del fármaco ($T_{\text{máx}}$) de aproximadamente 7 días (intervalo de 2 a 8 días) después de administrar dosis múltiples cada 4 semanas.

Distribución

El volumen de distribución central (CV %) de sotatercept es de aproximadamente 3,6 l (24,7 %). El volumen de distribución periférico (CV %) es de aproximadamente 1,7 l (73,3 %).

Biotransformación

Sotatercept se cataboliza mediante procesos generales de degradación de proteínas.

Eliminación

El aclaramiento de sotatercept es de aproximadamente 0,18 l/día. La media geométrica de la semivida terminal (CV %) es de aproximadamente 21 días (33,8 %).

Poblaciones específicas

Edad, sexo y origen étnico

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética (FC) de sotatercept en función de la edad (de 18 a 81 años), el sexo ni el origen étnico (82,9 % caucásicos, 3,1 % de raza negra, 7,1 % asiáticos y 6,9 % otros).

Peso corporal

El aclaramiento y el volumen de distribución central de sotatercept aumenta al aumentar el peso corporal. La pauta posológica recomendada según el peso da como resultado unas exposiciones uniformes a sotatercept.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de sotatercept fue equivalente en pacientes con HAP e insuficiencia renal leve a moderada (TFGe que oscila entre 30 y 89 ml/min/1,73 m²) o con función renal normal (TFGe $\geq$ 90 ml/min/1,73 m²). La insuficiencia renal grave (TFGe que oscila entre 15 y 30 ml/min/1,73 m², n = 3) no tuvo impacto en la FC de sotatercept. Además, la FC de sotatercept es equivalente en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) sin HAP (TFGe < 15 ml/min/1,73 m²) y pacientes con función renal normal. Sotatercept no es dializable durante la hemodiálisis. Se dispone de datos limitados sobre el uso de sotatercept en pacientes con HAP e insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado sotatercept en pacientes con HAP e insuficiencia hepática (clases A a C en la clasificación de Child-Pugh). No cabe esperar que la insuficiencia hepática influya en el metabolismo de sotatercept, ya que sotatercept se metaboliza por catabolismo celular.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de carcinogénesis ni mutagénesis con sotatercept.

Toxicidad a dosis repetidas

En ratas y monos, los estudios de toxicidad subcutánea más largos tuvieron una duración de 3 y 9 meses, respectivamente. En ratas, los hallazgos adversos consistieron en degeneración de los conductos eferentes/testicular, congestión/necrosis de las glándulas suprarrenales y glomerulonefritis membranoproliferativa y nefritis tubulointersticial en los riñones. Las alteraciones renales no fueron reversibles tras un periodo de recuperación de un mes. En monos, los cambios adversos incluyeron aumento de la matriz intersticial en la unión corticomedular, disminución del tamaño del ovillo glomerular, glomerulonefritis y nefritis tubulointersticial en el riñón. Las alteraciones renales en los monos se resolvieron parcialmente tras un periodo de recuperación de tres meses. Al nivel sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) en ratas y monos, las exposiciones a sotatercept fueron ≤ 2 veces la exposición clínica a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH). Otros hallazgos que ocurrieron en los márgenes de exposición clínica en monos incluyeron infiltrados inflamatorios hepáticos, depleción linfocitaria en el bazo e infiltrados inflamatorios en el plexo coroideo.

Toxicidad para la reproducción

En un estudio de fertilidad femenina, la duración del ciclo estral aumentó, las tasas de embarazo disminuyeron, hubo aumentos en las pérdidas antes y después de la implantación y reducciones en el tamaño de la camada viva. En el NOAEL para variables de fertilidad femenina, la exposición a sotatercept fue 2 veces el AUC clínico a la DMRH.

En machos, hubo cambios histológicos irreversibles en los conductos eferentes, testículos y epidídimos. Los cambios histomorfológicos en los testículos de ratas se correlacionaron con una disminución del índice de fertilidad que se revirtió durante el periodo de 13 semanas sin tratamiento. No se estableció un NOAEL para cambios histológicos testiculares y el NOAEL para cambios funcionales de fertilidad masculina proporciona una exposición sistémica 2 veces la exposición clínica a la DMRH.

En estudios de toxicidad para el desarrollo embrionario, los efectos en ratas y conejos incluyeron reducciones en el número de fetos vivos y en el peso de los fetos, retrasos en la osificación y aumentos en las resorpciones y pérdidas posteriores a la implantación. Sólo en las ratas, también hubo variaciones esqueléticas (aumento del número de costillas supernumerarias y cambios en el número de vértebras torácicas o lumbares). En el NOAEL en ratas y conejos, las exposiciones a sotatercept fueron 2 veces y 0,4 veces, respectivamente, la exposición clínica a la DMRH.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, no se observaron efectos adversos relacionados con sotatercept en crías de la primera generación filial (F1) de madres tratadas durante la gestación con exposiciones estimadas de hasta 2 veces la DMRH. En crías F1 de madres tratadas durante la lactancia, las disminuciones del peso de las crías se correlacionaron con retrasos de la maduración sexual. El NOAEL para efectos sobre el crecimiento y la maduración en crías proporciona una exposición sistémica 0,6 veces la exposición clínica a la DMRH.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Ácido cítrico monohidrato (E330)
Citrato de sodio (E331)
Polisorbato 80 (E433)
Sacarosa

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

4 años

Después de la reconstitución

Se ha demostrado estabilidad bioquímica y biofísica para su uso durante 4 horas a 30 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente o no más tarde de 4 horas después de su reconstitución.

Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Winrevair 45 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Vial de vidrio de tipo I, de 2 ml de capacidad, con un tapón de goma de bromobutilo con recubrimiento de polímero y precinto de aluminio con tapa desprendible de polipropileno de color lima que contiene 45 mg de sotatercept.

Jeringa precargada (cartucho de vidrio tipo I con tapón de goma de bromobutilo) con 1 ml de disolvente.

Winrevair 60 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Vial de vidrio de tipo I, de 2 ml de capacidad, con un tapón de goma de bromobutilo con recubrimiento de polímero y precinto de aluminio con tapa desprendible de polipropileno de color burdeos que contiene 60 mg de sotatercept.

Jeringa precargada (cartucho de vidrio de tipo I con un tapón de goma de bromobutilo) con 1,3 ml de disolvente.

Winrevair polvo y disolvente para solución inyectable está disponible en los siguientes tamaños de envase:

- Kits que contienen 1 vial con 45 mg de polvo, 1 jeringa precargada con 1,0 ml de disolvente, 1 jeringa dosificadora con graduaciones de 0,1 ml, 1 adaptador para el vial (13 mm), 1 aguja para inyección y 4 toallitas empapadas en alcohol.
- Kits que contienen 2 viales con 45 mg de polvo, 2 jeringas precargadas con 1,0 ml de disolvente, 1 jeringa dosificadora con graduaciones de 0,1 ml, 2 adaptadores para viales (13 mm), 1 aguja para inyección y 8 toallitas empapadas en alcohol.
- Kits que contienen 1 vial con 60 mg de polvo, 1 jeringa precargada con 1,3 ml de disolvente, 1 jeringa dosificadora con graduaciones de 0,1 ml, 1 adaptador para el vial (13 mm), 1 aguja para inyección y 4 toallitas empapadas en alcohol.
- Kits que contienen 2 viales con 60 mg de polvo, 2 jeringas precargadas con 1,3 ml de disolvente, 1 jeringa dosificadora con graduaciones de 0,1 ml, 2 adaptadores para viales (13 mm), 1 aguja para inyección y 8 toallitas empapadas en alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Selección del kit de producto adecuado

Si el peso de un paciente requiere el uso de dos viales de 45 mg o dos viales de 60 mg, se debe utilizar un kit de 2 viales en lugar de dos kits de 1 vial para eliminar la necesidad de inyecciones múltiples (ver sección 6.5).

Instrucciones de reconstitución y administración

Winrevair polvo y disolvente para solución inyectable se debe reconstituir antes de su uso y se debe administrar como una inyección única según el peso del paciente (ver sección 4.2).

Consulte el folleto separado de Instrucciones de uso que se incluye en el kit para obtener instrucciones detalladas paso a paso sobre cómo preparar y administrar el medicamento. A continuación, se proporciona una descripción general de las instrucciones de reconstitución y administración.

Reconstitución

- Saque el kit de la nevera y espere 15 minutos para que la(s) jeringa(s) precargada(s) y el medicamento alcancen la temperatura ambiente antes de su preparación.
- Compruebe el vial para asegurarse de que el medicamento no esté caducado. El polvo debe ser de color blanco a blanquecino y su aspecto puede ser el de una torta entera o deshecha.
- Retire la tapa del vial que contiene el polvo y limpie el tapón de goma con una toallita empapada en alcohol.
- Conecte el adaptador para el vial al propio vial.
- Inspeccione visualmente la jeringa precargada en busca de daños o fugas e inspeccione el agua estéril en su interior para asegurarse de que no hay partículas visibles.
- Rompa y retire la tapa de la jeringa precargada y acople la jeringa al adaptador para el vial.

- Inyecte toda el agua estéril de la jeringa acoplada dentro del vial que contiene el polvo:
 - La jeringa precargada proporcionada con el vial de 45 mg contiene 1,0 ml de agua estéril.
 - La jeringa precargada proporcionada con el vial de 60 mg contiene 1,3 ml de agua estéril.
 Después de la reconstitución, el vial de 45 mg sólo puede proporcionar una dosis de hasta 0,9 ml de medicamento y el vial de 60 mg sólo puede proporcionar una dosis de hasta 1,2 ml de medicamento. La concentración final después de la reconstitución es de 50 mg/ml.
- Remueva el vial suavemente en círculos para reconstituir el medicamento. No agite enérgicamente.
- Deje reposar el vial 3 minutos para que desaparezcan las burbujas.
- Inspeccione visualmente la solución reconstituida. Cuando se mezcla correctamente, la solución reconstituida debe ser de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente amarilla parduzca y no debe tener grumos ni polvo.
- Desenrosque la jeringa del adaptador para el vial y deseche la jeringa vacía.
- En caso de haberse prescrito un kit de 2 viales, repita los pasos de esta sección para preparar el segundo vial.
- Utilice la solución reconstituida lo antes posible, pero no más tarde de 4 horas después de la reconstitución.

Preparación de la jeringa dosificadora

- Antes de preparar la jeringa dosificadora, inspeccione visualmente la solución reconstituida. La solución reconstituida debe ser de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente amarilla parduzca y no debe tener grumos ni polvo.
- Limpie el adaptador para el vial con una toallita empapada en alcohol.
- Saque la jeringa dosificadora de su envase y acople la jeringa al adaptador para el vial.
- Invierta la jeringa y el vial y extraiga el volumen adecuado para la inyección en función del peso del paciente.
 - En caso de que la dosis requiera el uso de dos viales, extraiga todo el contenido del primer vial y transfiera lentamente todo el contenido al segundo, para asegurar la exactitud en la dosis.
 - Invierta la jeringa y el vial y extraiga la cantidad necesaria del medicamento.
- Si es necesario, empuje el émbolo para eliminar el exceso de medicamento o aire de la jeringa.
- Retire la jeringa del adaptador para el vial y acople la aguja.

Administración

Winrevair se debe administrar como una única inyección subcutánea.

- Elija el lugar de inyección en el abdomen (a una distancia mínima de 5 cm del ombligo), la parte superior del muslo o la parte superior del brazo y límpielo con una toallita empapada en alcohol. Elija un nuevo lugar para cada inyección que no tenga cicatrices, que no esté dolorido o que no tenga hematomas.
 - En caso de administración por parte del paciente o de un cuidador, enséñeles a inyectar únicamente en el abdomen o la parte superior del muslo (ver el folleto “Instrucciones de uso”).
- Administre la inyección subcutánea.
- Deseche la jeringa vacía. No reutilice la jeringa.

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.

Ver sección 4.4 para obtener instrucciones sobre la trazabilidad de los medicamentos biológicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1850/001
EU/1/24/1850/002
EU/1/24/1850/003
EU/1/24/1850/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22/agosto/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Winrevair 45 mg polvo para solución inyectable

Winrevair 60 mg polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Winrevair 45 mg polvo para solución inyectable

Cada vial contiene 45 mg de sotatercept. Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 50 mg de sotatercept.

Winrevair 60 mg polvo para solución inyectable

Cada vial contiene 60 mg de sotatercept. Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 50 mg de sotatercept.

Sotatercept es una proteína de fusión homodimérica recombinante constituida por el dominio extracelular del receptor de la activina humana de tipo IIA (ActRIIA) unido al dominio Fc de la IgG1 humana, producida en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable (polvo para inyección).

Polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Winrevair, en combinación con otros tratamientos para la hipertensión arterial pulmonar (HAP), está indicado para el tratamiento de la HAP en pacientes adultos en clase funcional (CF) II, III, y IV de la OMS (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Winrevair sólo debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la HAP.

Posología

Winrevair se administra una vez cada tres semanas como una única inyección subcutánea según el peso del paciente.

Dosis inicial recomendada

Se deben obtener los niveles de hemoglobina (Hb) y de recuento de plaquetas antes de administrar la primera dosis (ver sección 4.4). Está contraindicado iniciar el tratamiento si el recuento de plaquetas es constantemente $< 50 \times 10^9/l$ (ver sección 4.3).

El tratamiento se inicia con una dosis única de 0,3 mg/kg (ver tabla 1).

Tabla 1: volumen de inyección para una dosis de 0,3 mg/kg

Intervalo de peso del paciente (kg)	Volumen de inyección (ml)*	Tipo de envase
30,0 – 40,8	0,2	Envase con 1 vial de 45 mg
40,9 – 57,4	0,3	
57,5 – 74,1	0,4	
74,2 – 90,8	0,5	
90,9 – 107,4	0,6	
107,5 – 124,1	0,7	
124,2 – 140,8	0,8	
140,9 – 157,4	0,9	
157,5 – 174,1	1,0	Envase con 1 vial de 60 mg
174,2 – 180,0	1,1	

*La concentración de la solución reconstituida es 50 mg/ml (ver sección 6.6)

Dosis objetivo recomendada

Tres semanas después de una dosis inicial única de 0,3 mg/kg, la dosis se debe aumentar hasta la dosis objetivo recomendada de 0,7 mg/kg después de verificar que la Hb y el recuento de plaquetas son aceptables (ver sección 4.2 "*Ajustes de la dosis por aumento de la hemoglobina o disminución del recuento de plaquetas*"). El tratamiento se debe continuar a 0,7 mg/kg cada tres semanas a menos que sea necesario ajustar la dosis.

Tabla 2: volumen de inyección para una dosis de 0,7 mg/kg

Intervalo de peso del paciente (kg)	Volumen de inyección (ml)*	Tipo de envase
30,0 – 31,7	0,4	Envase con 1 vial de 45 mg
31,8 – 38,9	0,5	
39,0 – 46,0	0,6	
46,1 – 53,2	0,7	
53,3 – 60,3	0,8	
60,4 – 67,4	0,9	
67,5 – 74,6	1,0	Envase con 1 vial de 60 mg
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	Envase con 2 viales de 45 mg
96,1 – 103,2	1,4	
103,3 – 110,3	1,5	
110,4 – 117,4	1,6	
117,5 – 124,6	1,7	
124,7 – 131,7	1,8	
131,8 – 138,9	1,9	Envase con 2 viales de 60 mg
139,0 – 146,0	2,0	
146,1 – 153,2	2,1	
153,3 – 160,3	2,2	
160,4 – 167,4	2,3	
167,5 o más	2,4	

*La concentración de la solución reconstituida es 50 mg/ml (ver sección 6.6)

Ajustes de la dosis por aumento de la hemoglobina o disminución del recuento de plaquetas

Se debe controlar la Hb y el recuento de plaquetas en las primeras 5 dosis, o en más dosis si los valores son inestables. A partir de entonces, se debe verificar la Hb y el recuento de plaquetas cada 3 a 6 meses y ajustar la dosis si es necesario (ver las secciones 4.4 y 4.8).

El tratamiento se debe retrasar 3 semanas (es decir, un retraso de una dosis) ante cualquiera de las circunstancias siguientes:

- Aumento de la Hb > 1,24 mmol/l (2 g/dl) con respecto a la dosis previa y si está por encima del límite superior de la normalidad (LSN).
- Aumento de la Hb > 2,48 mmol/l (4 g/dl) con respecto al valor basal.
- Aumento de la Hb > 1,24 mmol/l (2 g/dl) por encima del LSN.
- Disminución del recuento de plaquetas a $< 50 \times 10^9/l$.

Se debe medir de nuevo la Hb y el recuento de plaquetas antes de reiniciar el tratamiento.

En caso de retrasos del tratamiento que duren más de 9 semanas, el tratamiento se debe reanudar a 0,3 mg/kg, y la dosis se debe aumentar a 0,7 mg/kg después de verificar que la Hb y el recuento de plaquetas son aceptables.

Para retrasos en el tratamiento que duren más de 9 semanas debido a recuentos de plaquetas constantemente $< 50 \times 10^9/l$, el médico debe realizar una reevaluación beneficio/riesgo del paciente antes de reiniciar el tratamiento.

Dosis olvidadas

En caso de olvidar una dosis, se debe administrar lo antes posible. Si la dosis olvidada no se administra en los tres días siguientes a la fecha programada, se debe ajustar el calendario para mantener el intervalo de administración de cada tres semanas.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal (ver sección 5.2). Los datos disponibles sobre el uso de sotatercept en pacientes con HAP con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) son limitados.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia hepática (clases A a C en la clasificación de Child-Pugh). Sotatercept no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de Winrevair en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Winrevair es para un sólo uso.

Debe reconstituirse antes de su uso. El medicamento reconstituido es una solución de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente amarilla parduzca.

Winrevair se debe administrar mediante inyección subcutánea en el abdomen (a una distancia mínima de 5 cm del ombligo), en la parte superior del brazo o parte superior del muslo. No se debe inyectar en zonas que tengan cicatrices, doloridas o con hematomas. No se debe utilizar el mismo sitio de inyección en dos inyecciones consecutivas.

Para instrucciones sobre la adecuada preparación y administración de Winrevair, consultar la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con recuentos de plaquetas constantemente $< 50 \times 10^9/l$ antes de iniciar el tratamiento.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Eritrocitosis

Durante el tratamiento con sotatercept se han observado aumentos de la Hb. Una eritrocitosis grave puede aumentar el riesgo de sufrir acontecimientos tromboembólicos y síndrome de hiperviscosidad. Se tiene que usar con precaución en pacientes con eritrocitosis que tengan mayor riesgo de sufrir acontecimientos tromboembólicos. Se debe controlar la Hb antes de cada dosis en las primeras 5 dosis, o en más dosis si los valores son inestables y cada 3 a 6 meses a partir de entonces para determinar si es necesario ajustar la dosis (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Trombocitopenia grave

En algunos pacientes tratados con sotatercept se ha observado una disminución del recuento de plaquetas, incluyendo trombocitopenia grave (recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$). Se notificó trombocitopenia con mayor frecuencia en pacientes que también estaban recibiendo una perfusión de prostaciclina (del 7,7 % al 24,5 %) en comparación con los pacientes que no estaban recibiendo una perfusión de prostaciclina (del 0,0 % al 3,7 %) (ver sección 4.8). Una trombocitopenia grave puede aumentar el riesgo de acontecimientos hemorrágicos. Se debe controlar el recuento de plaquetas antes de cada dosis en las primeras 5 dosis, o en más dosis si los valores son inestables, y cada 3 a 6 meses a partir de entonces para determinar si es necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2).

Hemorragia grave

En estudios clínicos, se han observado acontecimientos hemorrágicos graves (incluyendo hemorragia gastrointestinal e intracraneal) del 4,3 % al 7,0 % de los pacientes durante el tratamiento con sotatercept (ver sección 4.8).

Los pacientes con acontecimientos hemorrágicos graves tenían más probabilidades de estar en tratamiento de base con prostaciclina y/o antitrombóticos, tener un recuento bajo de plaquetas o tener más de 65 años. Se debe informar a los pacientes de cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre. Un médico debe evaluar y tratar adecuadamente los acontecimientos hemorrágicos. Sotatercept no se debe administrar si el paciente experimenta un acontecimiento hemorrágico grave.

Limitación de los datos clínicos

Los estudios clínicos no incluyeron participantes con HAP asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hipertensión portal, esquistosomiasis o enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP).

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 0,20 mg de polisorbato 80 en cada ml de solución reconstituida. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se recomienda realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos cuatro meses después de recibir la última dosis en caso de que se suspenda el tratamiento (ver sección 5.3).

Embarazo

No hay datos relativos al uso de sotatercept en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (aumento de pérdidas postimplantación, reducción en los pesos fetales y retrasos en la osificación) (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Winrevair durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si sotatercept/metabolitos se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento y durante cuatro meses después de la última dosis del tratamiento.

Fertilidad

Según los resultados obtenidos en animales, sotatercept puede afectar a la fertilidad femenina y masculina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sotatercept sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los estudios STELLAR, ZENITH o HYPERION (la frecuencia más alta entre los estudios) fueron epistaxis (45,3 %), cefalea (26,7 %), telangiectasia (26,3 %), diarrea (25,6 %), hemoglobina elevada (15,1 %), trombocitopenia (15,1 %), mareo (14,7 %), dolor de espalda (14 %), erupción (12,3 %), sangrado del tracto gastrointestinal (11,6 %) y hemorragia gingival (10,5 %).

Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia fueron trombocitopenia (< 1,2 %), epistaxis (< 1,2 %) y mareo (< 1,2 %).

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión del tratamiento fueron epistaxis y telangiectasia.

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de sotatercept se evaluó en los estudios de fase 3 controlados con placebo STELLAR, ZENITH e HYPERION, que incluyeron 163, 86 y 160 pacientes con HAP tratados con sotatercept, respectivamente (ver sección 5.1). La mediana de la duración del tratamiento con sotatercept fue de 313 días en el estudio STELLAR, de 434,5 días en el estudio ZENITH y 442,5 días en el estudio HYPERION.

La tabla 3 muestra las reacciones adversas notificadas con sotatercept en estudios clínicos controlados con placebo y en la vigilancia posterior a la comercialización, y se incluyen mediante la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$) o muy raras ($< 1/10\,000$), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia ^{1,2} Hemoglobina elevada ¹
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo Cefalea
Trastornos cardíacos	Frecuencia no conocida	Derrame pericárdico ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Epistaxis
	Poco frecuentes	Derivación intrapulmonar ³
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea Hemorragia gingival ⁴ Sangrado del tracto gastrointestinal ^{4,5}
	Frecuentes	Angioectasia colónica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Telangiectasia ¹ Erupción
	Frecuentes	Eritema Hipopigmentación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor de espalda ⁴
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Prurito en la zona de inyección
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Presión arterial elevada ^{1,6}

¹Ver descripción de reacciones adversas seleccionadas.

²Incluye “trombocitopenia” y “recuento de plaquetas disminuido”.

³Ver “Datos de seguridad a largo plazo”.

⁴La categoría de la frecuencia se basa en el estudio ZENITH.

⁵Incluye “hemorragia gastrointestinal”, “hemorragia del tracto gastrointestinal superior”, “hematemesis”, “hemorragia del tracto gastrointestinal inferior”, “hematoquecia”, “hemorragia rectal”, “melenas” y “gastritis hemorrágica”.

⁶Incluye “hipertensión”, “presión arterial diastólica elevada” y “presión arterial aumentada”.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hemoglobina elevada

En el estudio STELLAR, se notificó Hb elevada (hemoglobina elevada y policitemia) en el 8,6 % de los pacientes tratados con sotatercept. Según los datos de laboratorio, en el 15,3 % de los pacientes

tratados con sotatercept se produjeron elevaciones moderadas de Hb ($> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) por encima del LSN).

En el estudio ZENITH, se notificó Hb elevada en el 15,1 % de los pacientes tratados con sotatercept. Según los datos de laboratorio, en el 7,1 % de los pacientes tratados con sotatercept se produjeron elevaciones moderadas de Hb.

En el estudio HYPERION, se notificó Hb elevada en el 11,3 % de los pacientes tratados con sotatercept. Según los datos de laboratorio, en el 5,7 % de los pacientes tratados con sotatercept se produjeron elevaciones moderadas de Hb.

Los aumentos de Hb se controlaron mediante ajustes de dosis (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Trombocitopenia

En el estudio STELLAR, se notificó trombocitopenia (trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido) en el 10,4 % de los pacientes tratados con sotatercept. En el 3,1 % de los pacientes tratados con sotatercept se produjo una reducción grave del recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$. Se notificó trombocitopenia con mayor frecuencia en pacientes que también recibieron perfusión de prostaciclina (21,5 %) en comparación con los pacientes que no recibieron perfusión de prostaciclina (3,1 %).

En el estudio ZENITH, se notificó trombocitopenia en el 15,1 % de los pacientes tratados con sotatercept. En el 6,0 % de los pacientes tratados con sotatercept se produjo una reducción grave del recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$. Se notificó trombocitopenia solo en pacientes que también recibieron perfusión de prostaciclina (24,5 %).

En el estudio HYPERION, se notificó trombocitopenia en el 4,4 % de los pacientes tratados con sotatercept. No se produjo ninguna reducción grave del recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$ en pacientes tratados con sotatercept. Se notificó trombocitopenia con mayor frecuencia en pacientes que también recibieron perfusión de prostaciclina (7,7 %) en comparación con los pacientes que no recibieron perfusión de prostaciclina (3,7 %).

La trombocitopenia se controló mediante ajustes de dosis (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Telangiectasia

En el estudio STELLAR, se observó telangiectasia en el 16,6 % de los pacientes tratados con sotatercept. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición fue de 18,6 semanas. Las suspensiones del tratamiento por telangiectasia fueron del 1 % en el grupo de sotatercept.

En el estudio ZENITH, se observó telangiectasia en el 25,6 % de los pacientes tratados con sotatercept. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición fue de 12,8 semanas. No hubo suspensiones del tratamiento por telangiectasia en el grupo de sotatercept.

En el estudio HYPERION, se observó telangiectasia en el 26,3 % de los pacientes tratados con sotatercept. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición fue de 19,6 semanas. Las suspensiones del tratamiento debidas a telangiectasia fueron del 0,6 % en el grupo de sotatercept.

Presión arterial elevada

En el estudio STELLAR, se notificó presión arterial elevada en el 4,3 % de los pacientes tratados con sotatercept. En los pacientes tratados con sotatercept, la presión arterial sistólica media aumentó en 2,2 mmHg con respecto al valor basal y la presión arterial diastólica en 4,9 mmHg al cabo de 24 semanas.

En el estudio ZENITH, se notificó presión arterial elevada en el 2,3 % de los pacientes tratados con sotatercept. En los pacientes tratados con sotatercept, la presión arterial sistólica media aumentó en 3,1 mmHg con respecto al valor basal y la presión arterial diastólica en 5,1 mmHg al cabo de 24 semanas.

En el estudio HYPERION, se notificó presión arterial elevada en el 6,9 % de los pacientes tratados con sotatercept. En los pacientes tratados con sotatercept, la presión arterial sistólica media aumentó en 3,6 mmHg con respecto al valor basal y la presión arterial diastólica en 4,5 mmHg al cabo de 24 semanas.

Derrame pericárdico

Se han notificado casos de nueva aparición o empeoramiento de derrames pericárdicos (incluido el taponamiento cardíaco) en pacientes tratados con sotatercept, a pesar de la mejora o estabilidad de la hemodinámica de la HAP. La mayoría de los casos se notificaron en pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conjuntivo, derrame pericárdico preexistente, o ambos; la mayoría también recibió análogos de prostaciclina.

Pacientes de edad avanzada

Con la excepción de acontecimientos hemorrágicos (un grupo colectivo de acontecimientos adversos de interés clínico), no hubo diferencias en cuanto a seguridad entre los subgrupos de edad < 65 y ≥ 65 años.

En el estudio STELLAR, los acontecimientos hemorrágicos fueron más frecuentes en el subgrupo de sotatercept de mayor edad (52 % versus 31,9 % en los pacientes < 65 años); sin embargo, no hubo desequilibrios notables entre las categorías de edad en lo que respecta a ningún acontecimiento hemorrágico específico. Se produjo hemorragia grave en el 3,6 % de los pacientes < 65 años y en el 8,0 % de los pacientes ≥ 65 años tratados con sotatercept.

En el estudio ZENITH, los acontecimientos hemorrágicos fueron más frecuentes en el subgrupo de sotatercept de mayor edad (73,3 % versus 60,7 % en los pacientes < 65 años). Se produjo hemorragia grave en el 3,6 % de los pacientes < 65 años y en el 13,3 % de los pacientes ≥ 65 años tratados con sotatercept.

En el estudio HYPERION, los acontecimientos hemorrágicos fueron más frecuentes en el subgrupo de sotatercept de mayor edad (55,9 % versus 38 % en los pacientes < 65 años). Se produjo hemorragia grave en el 2,2 % de los pacientes < 65 años y en el 13,2 % de los pacientes ≥ 65 años tratados con sotatercept.

Datos de seguridad a largo plazo

Se dispone de datos agrupados de seguridad a largo plazo procedentes de 431 pacientes que participaron en estudios clínicos de fase 2 y fase 3 (PULSAR, SPECTRA y STELLAR). La mayoría de estos pacientes continuó en el estudio SOTERIA, un estudio en curso de seguimiento y abierto sobre la seguridad y la eficacia a largo plazo de sotatercept. La duración media de la exposición fue de 173 semanas, con una exposición máxima de 355 semanas. El perfil de seguridad fue similar, en general, al observado en el estudio pivotal STELLAR. Se ha notificado derivación intrapulmonar de derecha a izquierda en participantes que desarrollaron empeoramiento de la hipoxemia a pesar de la mejora en la hemodinámica de la HAP.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En un estudio de fase 1 con voluntarios sanos, un participante que recibió una dosis de 1 mg/kg de sotatercept, experimentó un aumento de la Hb asociado con hipertensión sintomática que mejoró con flebotomía.

En caso de sobredosis en un paciente con HAP, se debe vigilar estrechamente los aumentos de la Hb y de la presión arterial y se deben aplicar cuidados de apoyo según proceda (ver las secciones 4.2 y 4.4). Sotatercept no es dializable durante la hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihipertensivos, antihipertensivos para la hipertensión arterial pulmonar. código ATC: C02KX06

Mecanismo de acción

Sotatercept es un inhibidor de la señalización de activina con gran selectividad por la Activina-A, una glucoproteína dimérica que pertenece a la superfamilia de ligandos del factor de crecimiento transformante β (TGF- β). La Activina-A se une al receptor de la activina de tipo IIA (ActRIIA) que regula la señalización clave para la inflamación, proliferación celular, apoptosis y homeostasis tisular.

Los niveles de Activina-A están aumentados en pacientes con HAP. La unión de la activina al ActRIIA promueve la señalización proliferativa, mientras que hay una disminución en la señalización antiproliferativa del receptor tipo II de la proteína morfogenética ósea (BMPRII). El desequilibrio en la señalización ActRIIA-BMPRII que subyace a la HAP da lugar a una hiperproliferación de células vasculares, lo que causa un remodelado patológico de la pared de las arterias pulmonares, estrechamiento de la luz arterial e incremento de la resistencia vascular pulmonar, con el consiguiente aumento de la presión arterial pulmonar y disfunción del ventrículo derecho.

Sotatercept está compuesto por una proteína de fusión recombinante homodimérica del receptor de la activina de tipo IIA-Fc (ActRIIA-Fc), que actúa a modo de trampa de ligando que elimina el exceso de Activina-A y otros ligandos del ActRIIA, inhibiendo la señalización de activina. En consecuencia, sotatercept reequilibra la señalización proproliferativa (mediada por ActRIIA/Smad2/3) y la antiproliferativa (mediada por BMPRII/Smad1/5/8) para modular la proliferación vascular.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio clínico de fase 2 (PULSAR) se evaluó la resistencia vascular pulmonar (RVP) en pacientes con HAP después de 24 semanas de tratamiento con sotatercept. La disminución de la RVP con respecto al valor basal fue significativamente mayor en los grupos de 0,7 y 0,3 mg/kg de sotatercept en comparación con el grupo placebo. La diferencia media de mínimos cuadrados ajustada con placebo desde el momento basal fue de -269,4 dinas*s/cm⁵ (IC del 95 %: -365,8; -173,0) en el grupo de 0,7 mg/kg de sotatercept y de -151,1 dinas*s/cm⁵ (IC del 95 %: -249,6; -52,6) en el grupo de 0,3 mg/kg de sotatercept.

En modelos de HAP en ratas, un análogo de sotatercept redujo la expresión de marcadores proinflamatorios en la pared arterial pulmonar, redujo el reclutamiento de leucocitos, inhibió la proliferación de células endoteliales y musculares lisas y favoreció la apoptosis en la vasculatura enferma. Estos cambios celulares se asociaron a unas paredes vasculares más finas, una corrección del remodelado arterial y ventricular derecho y una mejoría de la hemodinámica.

Immunogenicidad

Se detectaron anticuerpos anti-fármaco (ADA, por sus siglas en inglés) en el 27 % de los pacientes en el estudio STELLAR, en el 43 % de los pacientes en el estudio ZENITH y en el 40 % de los pacientes en el estudio HYPERION. No se observó evidencia del impacto de los ADA en la farmacocinética, en la eficacia o en la seguridad.

Eficacia clínica y seguridad

ESTUDIO STELLAR

Se evaluó la eficacia de sotatercept en pacientes adultos con HAP en el estudio pivotal STELLAR. STELLAR fue un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico y de grupos paralelos en el que se aleatorizó en una proporción 1:1 a 323 pacientes con HAP (CF de la OMS II o III) a recibir sotatercept (dosis inicial de 0,3 mg/kg con aumento hasta la dosis objetivo de 0,7 mg/kg) ($n = 163$) o placebo ($n = 160$) administrados por vía subcutánea una vez cada tres semanas. Los pacientes continuaron con su tratamiento asignado en el periodo de tratamiento a largo plazo doble ciego hasta que todos los pacientes completaron la semana 24.

Los participantes en este estudio eran adultos con una mediana de edad de 48,0 años (intervalo: 18 a 82 años) de los cuales el 16,7 % eran mayores de 65 años. La mediana del peso era de 68,2 kg (intervalo: 38,0 a 141,3 kg); el 89,2 % de los participantes eran de raza blanca y el 79,3 % no eran hispanos ni latinos y el 79,3 % eran mujeres. Las etiologías más frecuentes de la HAP fueron: HAP idiopática (58,5 %), HAP hereditaria (18,3 %) y HAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo (14,9 %), HAP asociada con cardiopatía congénita simple con cortocircuitos sistémico-pulmonares corregidos (5 %) o HAP inducida por fármacos o toxinas (3,4 %). El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico de HAP y el cribado fue de 8,76 años.

La mayoría de los participantes estaba recibiendo tratamiento de base con triple (61,3 %) o doble (34,7 %) terapia para la HAP y más de un tercio (39,9 %) recibía perfusiones de prostaciclina. Las proporciones de participantes en las clases funcionales II y III de la OMS fueron del 48,6 % y del 51,4 %, respectivamente. Del estudio STELLAR quedaron excluidos los pacientes diagnosticados de HAP asociada al VIH, HAP asociada a hipertensión portal, HAP asociada a esquistosomiasis y EVOP.

La variable primaria de eficacia fue la variación de la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) entre el momento basal y la semana 24. En el grupo de tratamiento con sotatercept, la mediana de la variación ajustada respecto a placebo de la PM6M entre el momento basal y la semana 24 fue de 40,8 metros (IC del 95 %: 27,5; 54,1; $p < 0,001$). La mediana de las variaciones ajustadas respecto a placebo de la PM6M en la semana 24 también se evaluó en distintos subgrupos. El efecto del tratamiento fue coherente en los diferentes subgrupos incluyendo sexo, grupo de diagnóstico de HAP, tratamiento de base inicial, tratamiento inicial con una perfusión de prostaciclina, CF de la OMS y RVP basal.

Las variables secundarias incluyeron mejorías en el criterio de la mejoría multicomponente (MMC), RVP, fracción N-terminal del péptido natriurético de tipo B (NT-proBNP), CF de la OMS, tiempo hasta la muerte o hasta el primer acontecimiento de empeoramiento clínico.

La MMC fue una variable predefinida que se midió mediante la proporción de pacientes que cumplieron los tres criterios siguientes en la semana 24 con respecto al momento basal: mejora de la PM6M (aumento ≥ 30 m), mejoría en NT-proBNP (disminución del NT-proBNP ≥ 30 % o mantenimiento/consecución de una concentración de NT-proBNP < 300 ng/l) y mejoría en la CF de la OMS o mantenimiento de una CF II de la OMS.

La progresión de la enfermedad se midió mediante el tiempo transcurrido hasta la muerte o hasta el primer acontecimiento de empeoramiento clínico. Los acontecimientos de empeoramiento clínico comprendieron: inclusión en lista de espera para trasplante de pulmón y/o corazón relacionada con empeoramiento, necesidad de iniciar tratamiento de rescate con un tratamiento de base aprobado para la HAP o necesidad de aumentar la dosis de prostaciclina en perfusión en ≥ 10 %, necesidad de septostomía auricular, hospitalización por empeoramiento de la HAP (≥ 24 horas) o deterioro de la HAP (empeoramiento de la CF de la OMS y disminución de la PM6M ≥ 15 %, produciéndose ambos acontecimientos al mismo tiempo o en momentos diferentes). Se registraron los acontecimientos de empeoramiento clínico y la muerte hasta que el último paciente completó la visita de la semana 24 (datos hasta la fecha límite para la inclusión de datos; mediana de la duración de la exposición de 33,6 semanas).

En la semana 24, el 38,9 % de los pacientes tratados con sotatercept mostraron mejoría en la MMC frente al 10,1 % en el grupo placebo ($p < 0,001$). La diferencia en la mediana de la RVP entre el grupo de tratamiento con sotatercept y el de placebo fue de $-234,6 \text{ dinas} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$ (IC del 95 %: $-288,4$; $-180,8$; $p < 0,001$). La diferencia en la mediana del NT-proBNP entre el grupo de tratamiento con sotatercept y el de placebo fue de $-441,6 \text{ pg/ml}$ (IC del 95 %: $-573,5$; $-309,6$; $p < 0,001$). La mejoría en la CF de la OMS desde el inicio se produjo en el 29 % de los pacientes en el grupo de sotatercept frente al 13,8 % del grupo placebo ($p < 0,001$).

El tratamiento con sotatercept produjo una reducción en un 82 % (HR 0,182, IC del 95 %: 0,075; 0,441; $p < 0,001$) en la incidencia de muerte o acontecimientos de empeoramiento clínico comparado con placebo (ver tabla 4). El efecto del tratamiento de sotatercept frente a placebo comenzó en la semana 10 y continuó durante todo el estudio.

Tabla 4: muerte o acontecimientos de empeoramiento clínico en el estudio STELLAR

	Sotatercept (N = 163)	Placebo (N = 160)
Número total de sujetos en los que se produjo muerte o, por lo menos, un acontecimiento de empeoramiento clínico, n (%)	7 (4,3)	29 (18,1)
Evaluación de la muerte o del primer acontecimiento de empeoramiento clínico*, n (%)		
Muerte	2 (1,2)	6 (3,8)
Inclusión en lista de espera para trasplante de pulmón y/o corazón relacionado con empeoramiento	1 (0,6)	1 (0,6)
Necesidad de septostomía auricular	0 (0,0)	0 (0,0)
Hospitalización específica por HAP (≥ 24 horas)	0 (0,0)	8 (5,0)
Deterioro de la HAP†	4 (2,5)	15 (9,4)

* En un sujeto se puede registrar más de una evaluación para su primer acontecimiento de empeoramiento clínico. En dos participantes que recibieron placebo y en ninguno de los participantes que recibieron sotatercept se registró más de una evaluación en relación con su primer acontecimiento de empeoramiento clínico. El análisis excluyó el componente “necesidad de iniciar tratamiento de rescate con un tratamiento de la HAP aprobado o necesidad de aumentar la dosis de la perfusión de prostaciclina en un 10 % o más”.

†El deterioro de la HAP se definió como la aparición de los dos acontecimientos siguientes en cualquier momento, aunque hubieran comenzado en momentos diferentes, en comparación con sus valores basales: (a) empeoramiento de la clase funcional de la OMS (de II a III, de III a IV, de II a IV, etc.) y (b) disminución de la PM6M ≥ 15 % (confirmada por dos PM6M medidas con, al menos, 4 horas de diferencia, pero no más de una semana).

N = número de sujetos incluidos en el grupo de análisis completo; n = número de sujetos incluidos en la categoría. Los porcentajes se calculan como $(n/N) \cdot 100$.

ESTUDIO ZENITH

En el estudio ZENITH se evaluó la eficacia de sotatercept en pacientes adultos con HAP en CF de la OMS III o IV con alto riesgo de mortalidad. El estudio ZENITH fue un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de grupos paralelos en el que 172 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a sotatercept (dosis inicial de 0,3 mg/kg con aumento hasta la dosis objetivo de 0,7 mg/kg) ($n = 86$) o placebo ($n = 86$) administrado por vía subcutánea una vez cada 3 semanas. Los pacientes que no experimentaron un acontecimiento de la variable primaria compuesta permanecieron en el período de tratamiento doble ciego controlado con placebo, mientras que los pacientes que experimentaron un acontecimiento de hospitalización relacionada con el empeoramiento de la HAP de ≥ 24 horas fueron elegibles para ser incluidos en el estudio abierto de seguimiento a largo plazo SOTERIA.

Los participantes en el estudio ZENITH eran adultos con una mediana de edad de 57,5 años (intervalo: 18 a 75 años) de los cuales el 29,1 % tenían ≥ 65 años de edad; el 86,6 % de los participantes eran de raza blanca y el 87,8 % no eran hispanos ni latinos; y el 76,7 % eran mujeres. Las etiologías de HAP estudiadas fueron HAP idiopática (50,0 %), HAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo (ETC) (27,9 %), HAP hereditaria (10,5 %), HAP inducida por fármacos o toxinas (6,4 %) y HAP

asociada con cortocircuitos congénitos corregidos (5,2 %). El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico de HAP y el cribado fue de 7,68 años. Los participantes estaban recibiendo tratamiento de base con triple (72,1 %) o doble (27,9 %) terapia para la HAP, y el 59,3 % estaba recibiendo perfusión de prostaciclina. Las proporciones de participantes en CF III de la OMS fue del 74,4 % y del 25,6 % en CF IV de la OMS. La puntuación de riesgo REVEAL Lite 2 fue < 9 para el 2,3 % de los participantes, de 9 a 10 para el 67,4 % de los participantes, y ≥ 11 para el 30,2 % de los participantes. Del estudio ZENITH quedaron excluidos los pacientes diagnosticados con HAP asociada al VIH, HAP asociada a hipertensión portal, EVOP o hemangiomatosis capilar pulmonar o signos evidentes de afectación capilar y/o venosa.

La variable primaria de eficacia fue el tiempo hasta el primer acontecimiento de muerte por cualquier causa, trasplante de pulmón u hospitalización relacionada con el empeoramiento de la HAP de ≥ 24 horas. El tratamiento con sotatercept dio lugar a una reducción del 76 % (HR: 0,24; IC del 95 %: 0,13; 0,43; $p < 0,0001$) en la aparición del primer acontecimiento de la variable primaria compuesta (ver Tabla 5). Un menor número de participantes en el grupo de tratamiento con sotatercept (15 (17,4 %)) que en el grupo placebo (47 (54,7 %)) tuvieron un acontecimiento de la variable primaria compuesta hasta la fecha de corte de datos.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el primer acontecimiento fue de 9,6 meses (IC del 95%: 6,2; 14,8) en el grupo placebo. Las curvas de Kaplan-Meier comenzaron a separarse aproximadamente en la semana 5, y la separación aumentó durante el resto del estudio (ver Figura 1). El efecto del tratamiento fue consistente en los diferentes subgrupos de edad, sexo, subtipo de HAP (asociada a ETC versus no asociada a ETC), CF de la OMS, tratamiento de base doble versus triple al inicio, tratamiento con perfusión de prostaciclina al inicio, RVP basal y TFG basal.

Tabla 5: componentes de la variable primaria en el estudio ZENITH

	Sotatercept	Placebo	Cociente de riesgos instantáneos (HR)
	(N = 86)	(N = 86)	(IC del 95 %)
	n (%)	n (%)	valor de p^a
Número (%) de participantes con ≥ 1 acontecimiento primario durante o después de ZENITH	15 (17,4)	47 (54,7)	0,24 (0,13; 0,43)
Primer acontecimiento del compuesto de la variable primaria, por componente ^b			$< 0,0001$
Muerte por cualquier causa ^c	6 (7,0)	3 (3,5)	
Trasplante de pulmón	1 (1,2)	1 (1,2)	
Hospitalización relacionada con el empeoramiento de la HAP de ≥ 24 horas	8 (9,3)	43 (50,0)	
Participantes con cualquier acontecimiento de los componentes del compuesto ^d			
Muerte por cualquier causa ^{c,e}	7 (8,1)	13 (15,1)	
Trasplante de pulmón	1 (1,2)	6 (7,0)	
Hospitalización relacionada con el empeoramiento de HAP de ≥ 24 horas	8 (9,3)	43 (50,0)	

^a El análisis de la variable primaria compuesta incluye la primera aparición de un acontecimiento de morbilidad-mortalidad adjudicado hasta la fecha de corte de datos. Se incluyen todas las muertes previas al corte, independientemente de la adjudicación y de si ocurrieron durante o después del estudio ZENITH.

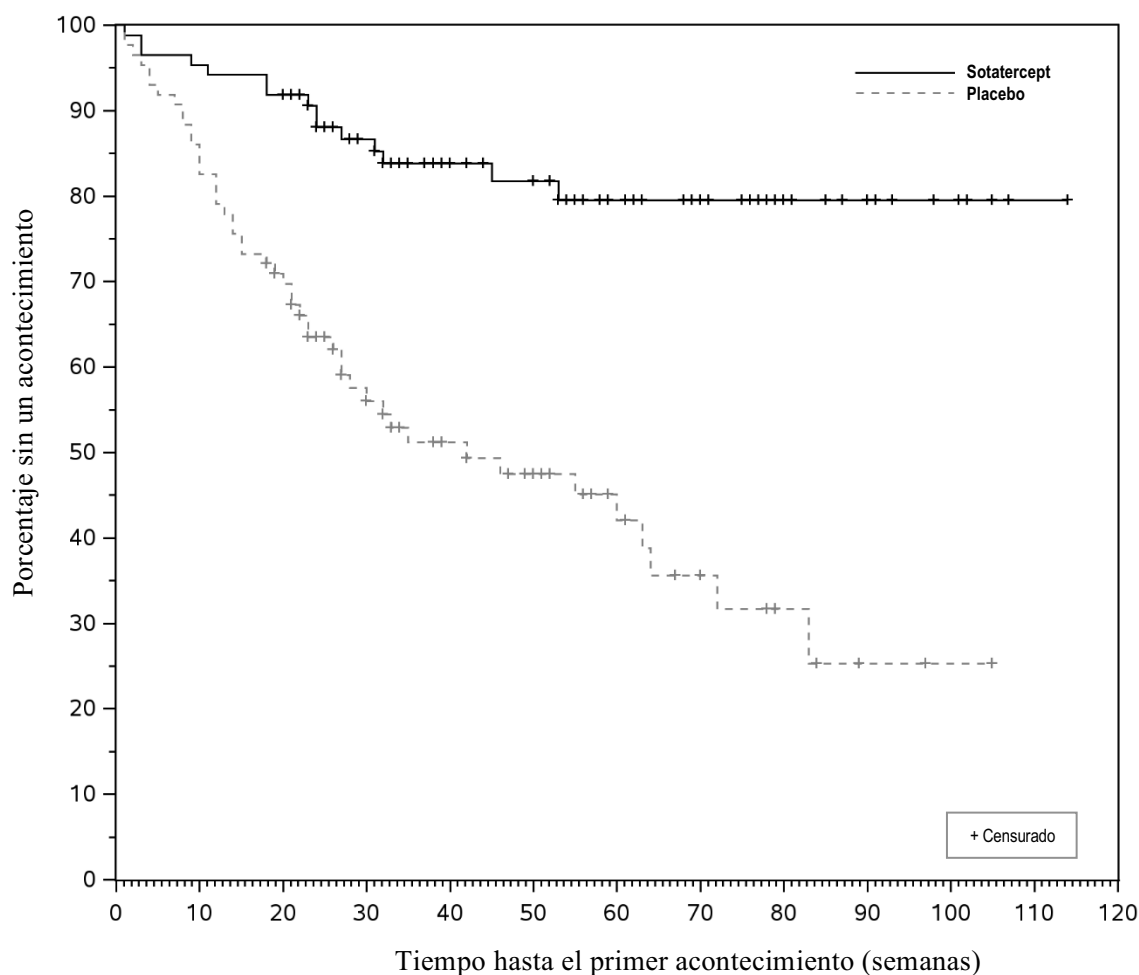
^b Los participantes que experimentaron >1 componente, se cuentan solo para el componente que ocurrió primero.

^c Incluye todas las muertes hasta la fecha de corte de datos, excepto las que ocurren después del trasplante de pulmón o la inclusión en el estudio SOTERIA.

^d Muestra cada componente de la variable primaria compuesta como un resultado independiente. Un participante se incluye

en más de una fila si se observaron múltiples acontecimientos que cumplen la definición de la variable primaria.
^eCorresponde a la primera variable secundaria del estudio ZENITH.

Figura 1: tiempo hasta el primer acontecimiento de muerte por cualquier causa, trasplante de pulmón u hospitalización relacionada con el empeoramiento de la HAP de ≥ 24 horas en el gráfico de Kaplan-Meier del estudio ZENITH



n = número de participantes en riesgo

Basado en el resultado de la variable primaria, el estudio se detuvo por eficacia favorable en el análisis intermedio. El análisis principal de la primera variable secundaria en la estrategia de pruebas jerárquicas, la supervivencia global (SG), incluyó todas las muertes hasta la fecha de corte de datos, excepto las que ocurrieron después del trasplante de pulmón o de la inclusión en un estudio de seguimiento a largo plazo (ver Tabla 5). La estimación puntual del HR de la SG favoreció al grupo de tratamiento con sotatercept sobre el grupo placebo (HR: 0,42; IC del 95 %: 0,17; 1,07; $p=0,0313$), pero no se traspasó el límite de significación estadística en el análisis intermedio ($p < 0,0021$).

Otras variables secundarias incluyeron aumentos de la supervivencia sin trasplante, NT-proBNP, presión arterial pulmonar (PAP) media, RVP, PM6M, gasto cardiaco y CF de la OMS.

La estimación puntual de la supervivencia sin trasplante favoreció al grupo de tratamiento con sotatercept sobre el grupo placebo (HR: 0,34; IC del 95 %: 0,15; 0,78). En la semana 24, la mediana de la diferencia del tratamiento en NT-proBNP entre los grupos de sotatercept y placebo fue de -2339,1 pg/ml (IC del 95 %: (-3378,7 a -1299,4)). La mediana de la diferencia del tratamiento en la PAP media entre los grupos de sotatercept y placebo fue de -21,2 mmHg (IC del 95 %: -27,8 a -14,6).

La mediana de la diferencia del tratamiento en la RVP entre los grupos de sotatercept y placebo fue de $-339,6 \text{ dyn} \cdot \text{seg}/\text{cm}^5$ (IC del 95 %: $-511,1$ a $-168,1$). La mediana de la diferencia del tratamiento en la PM6M entre los grupos de sotatercept y placebo fue de $63,0 \text{ m}$ (IC del 95 %: $23,2$ a $102,7$). La mediana de la diferencia del tratamiento en el gasto cardiaco entre los grupos de sotatercept y placebo fue de $0,5 \text{ l/min}$ (IC del 95 %: $-0,2$ a $1,2$). La mejoría en la CF de la OMS desde el inicio se produjo en el 55,8 % de los pacientes tratados con sotatercept frente al 27,9 % con placebo.

ESTUDIO HYPERION

En el estudio HYPERION se evaluó la eficacia de sotatercept en pacientes adultos con HAP de nuevo diagnóstico (CF II o III de la OMS, con diagnóstico dentro de los 12 meses previos al cribado) con un riesgo de intermedio a alto de progresión de la enfermedad. El estudio HYPERION fue un estudio clínico global, doble ciego, controlado con placebo, en el que 320 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir sotatercept (dosis inicial de $0,3 \text{ mg/kg}$ con aumento hasta la dosis objetivo de $0,7 \text{ mg/kg}$) ($n = 160$) o placebo ($n = 160$), administrados por vía subcutánea una vez cada 3 semanas. El estudio HYPERION se detuvo de forma temprana basándose en los resultados positivos del análisis intermedio del estudio ZENITH y en una revisión de la totalidad de los datos del programa clínico de sotatercept.

Los participantes en este estudio eran adultos con una mediana de edad de 60,0 años (intervalo: 18 a 88 años) de los cuales el 40,6 % tenían ≥ 65 años de edad; el 86,3 % de los participantes eran de raza blanca, el 76,6 % no eran hispanos ni latinos y el 72,5 % eran mujeres. Las etiologías de HAP estudiadas fueron HAP idiopática (59,4 %), HAP asociada a ETC (30,3 %), HAP hereditaria (5,9 %), HAP inducida por fármacos o toxinas (2,5 %) y HAP asociada a cardiopatía congénita simple con cortocircuitos sistémico-pulmonares reparados (al menos 1 año tras la reparación del cortocircuito (1,9 %)). El tiempo medio desde el diagnóstico de HAP fue de 0,7 años. Todos los participantes estaban recibiendo tratamiento de base con doble (72,2 %) o triple (27,8 %) terapia para la HAP, y el 16,6 % estaba recibiendo perfusión de prostaciclina. Las proporciones de participantes en CF II de la OMS fue del 21,3 % y en CF III de la OMS fue del 78,8 %. La puntuación de riesgo REVEAL Lite 2 fue < 6 en el 20,6 % de los participantes, de 6 a 7 en el 50,9 % de los participantes y ≥ 8 en el 28,1 % de los participantes. La puntuación de riesgo COMPERA 2 fue baja en el 1,9 % de los participantes, intermedia-baja en el 64,1 %, intermedia-alta en el 32,2 %, alta en el 1,6 % y ausente en el 0,3 % de los participantes. Del estudio HYPERION quedaron excluidos los pacientes diagnosticados con HAP asociada a enfermedad por VIH, HAP asociada a hipertensión portal, HAP asociada a esquistosomiasis, EVOP y hemangiomatosis capilar pulmonar.

La variable primaria de eficacia fue el tiempo hasta el empeoramiento clínico (TTCW, por sus siglas en inglés), definido como el tiempo hasta la muerte o el primer acontecimiento de morbilidad confirmado. Los acontecimientos que componían esta variable incluyeron muerte por cualquier causa, hospitalización no planificada relacionada con el empeoramiento de la HAP de ≥ 24 horas, septostomía auricular, trasplante de pulmón y deterioro en la PM6M desde el valor basal combinado con al menos uno de los siguientes criterios: empeoramiento de la CF de la OMS, signos/síntomas de aumento de la insuficiencia del corazón derecho o adición de un nuevo tratamiento de base para la HAP o cambio a una vía de administración parenteral.

En el grupo de tratamiento con sotatercept, el riesgo de experimentar un primer acontecimiento de empeoramiento clínico fue un 76 % menor en comparación con el grupo placebo (HR: 0,24; IC del 95 %: 0,14; 0,41; $p < 0,0001$) (ver tabla 6). Un menor número de participantes en el grupo de tratamiento con sotatercept (17 (10,6 %)) que en el grupo placebo (59 (36,9 %)) tuvieron un acontecimiento de la variable primaria.

La mediana de TTCW fue de 23,0 meses (IC del 95 %: 17,3; NR) en el grupo placebo. Las curvas de Kaplan-Meier mostraron una separación temprana a partir de aproximadamente la semana 5 y con una separación creciente durante el resto del estudio (ver la figura 2). El efecto del tratamiento fue consistente en los subgrupos: edad, sexo, subtipo de la HAP (HAP idiopática, HAP asociada a ETC), tratamiento de base para la HAP doble frente a triple, CF de la OMS, perfusión de prostaciclina frente

a tratamiento sin perfusión de prostaciclina, RVP, TFG_e, puntuación REVEAL Lite 2, puntuación de riesgo COMPERA 2 intermedia-baja frente a intermedia-alta.

Tabla 6: componentes de la variable primaria en el estudio HYPERION

	Sotatercept (N = 160) n (%)	Placebo (N = 160) n (%)	Cociente de riesgos (IC del 95 %) Valor de P
Número (%) de participantes con ≥ 1 acontecimiento primario durante o después de HYPERION*	17 (10,6)	59 (36,9)	0,24 (0,14; 0,41) < 0,0001
Primer acontecimiento del compuesto de la variable primaria, por componente [†]			
Muerte por cualquier causa	7 (4,4)	5 (3,1)	
Hospitalización no planificada relacionada con PAH de > 24 horas	2 (1,3)	12 (7,5)	
Septostomía auricular	0	0	
Trasplante de pulmón	0	0	
Deterioro del rendimiento en el ejercicio debido a PAH	8 (5,0)	46 (28,8)	
Participantes con cualquier acontecimiento de los componentes del compuesto [‡]			
Muerte por cualquier causa	7 (4,4)	6 (3,8)	
Hospitalización no planificada relacionada con PAH de ≥ 24 horas	3 (1,9)	14 (8,8)	
Septostomía auricular	0	0	
Trasplante de pulmón	0	0	
Deterioro del rendimiento en el ejercicio debido a PAH [§]	8 (5,0)	46 (28,8)	

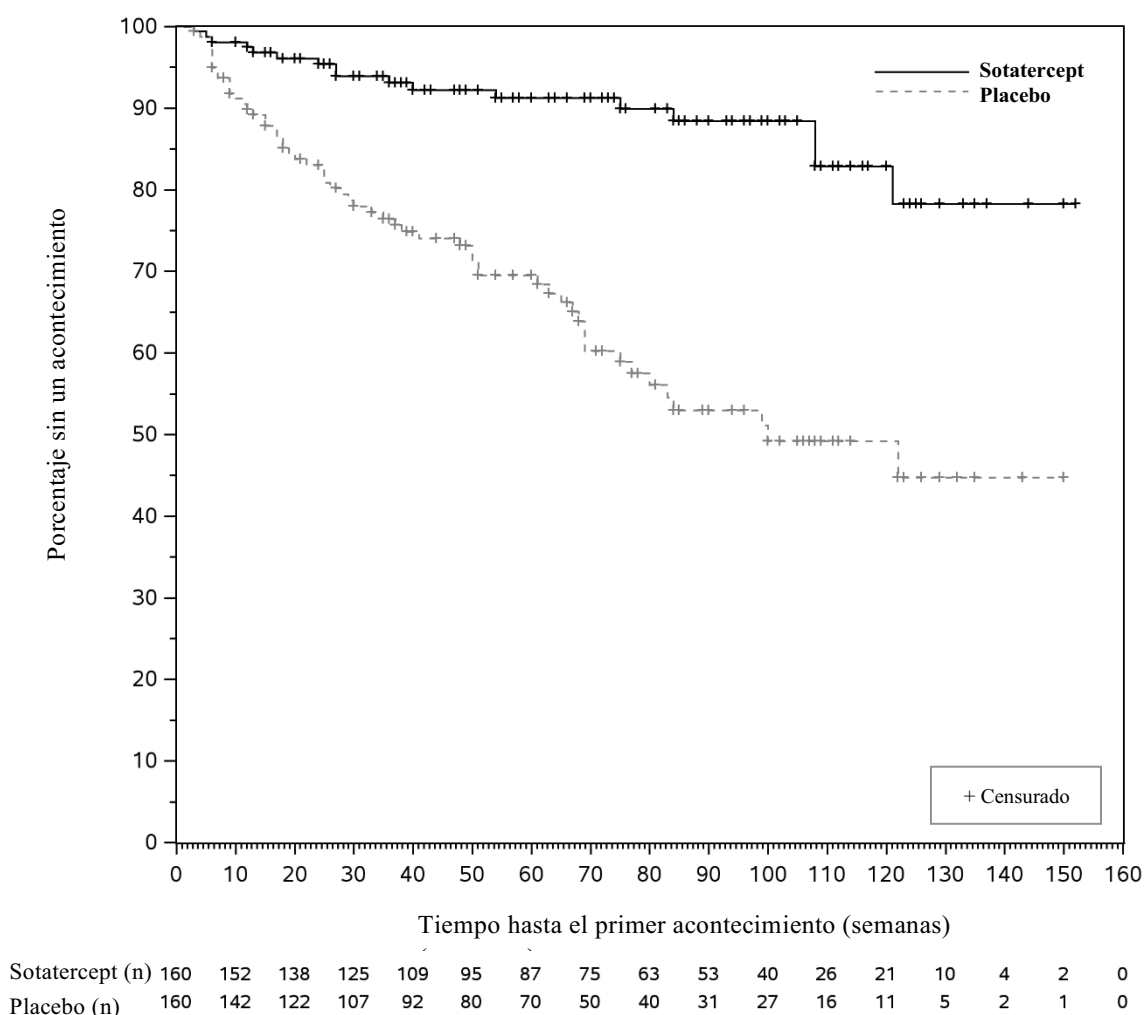
* El análisis de la variable primaria compuesta incluye la primera aparición de un acontecimiento de empeoramiento clínico adjudicado. Se incluyen todas las muertes, independientemente de la adjudicación y de si ocurrieron durante o después del estudio HYPERION, excepto las que ocurrieron después de la inclusión en el estudio SOTERIA.

[†] Los participantes que experimentaron > 1 componente, se contabilizan únicamente en el componente que ocurrió primero. Los participantes que experimentaron múltiples componentes simultáneamente como su primer acontecimiento, se contabilizan en cada primer componente aplicable.

[‡] Muestra cada componente de la variable primaria compuesta como un resultado independiente. Un participante se incluye en más de una fila si se observaron múltiples acontecimientos que cumplían la definición de la variable primaria.

[§] Definido como una disminución en la 6MWD respecto al promedio de las pruebas de diagnóstico en 2 pruebas consecutivas (que deben estar separadas por al menos 4 horas) y al menos 1 de los siguientes: empeoramiento de la CF de la OMS, signos/síntomas de aumento de la insuficiencia del corazón derecho; o adición/cambio de un tratamiento de base para la HAP.

Figura 2: tiempo hasta el primer acontecimiento de empeoramiento clínico en el gráfico de Kaplan-Meier del estudio HYPERION



n = número de participantes en riesgo

Las variables secundarias incluyeron mejoras en el criterio de la mejoría multicomponente (MMC), NT-proBNP, CF de la OMS y en PM6M.

La MMC se midió mediante la proporción de participantes que cumplieron todos los criterios siguientes en la semana 24 con respecto al momento basal: mejora de la PM6M (aumento ≥ 30 m), mejoría en NT-proBNP (disminución del NT-proBNP ≥ 30 % o mantenimiento/consecución de una concentración de NT-proBNP < 300 ng/l) y mejoría en la CF de la OMS o mantenimiento de una CF II de la OMS. Para cada componente de la definición de la MMC, la proporción observada de participantes fue mayor en el grupo de sotatercept en comparación con el grupo de placebo. La proporción de participantes que cumplieron los tres criterios de la MMC fue significativamente mayor en el grupo de sotatercept (29,4 %) que en el grupo de placebo (14,6 %) ($p = 0,003$). En la semana 24, la mediana de la diferencia del tratamiento en la PM6M entre los grupos de sotatercept y placebo fue de 21,4 m (IC del 95 %: 4,65; 38,24). La mediana de la diferencia del tratamiento en NT-proBNP entre los grupos de sotatercept y placebo fue de -308,6 pg/ml (IC del 95 %: -434,84; -182,37). La mejora en la CF de la OMS desde el valor basal se produjo en el 55,2 % de los pacientes del grupo de sotatercept frente al 38,9 % del grupo de placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Winrevair en uno o más grupos de la población pediátrica en

el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En pacientes con HAP, en los estudios de fase 2 y fase 3 PULSAR, SPECTRA y STELLAR, la media geométrica (coeficiente de variación porcentual (CV %)) del AUC en estado estacionario y de la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) en estado estacionario con la dosis de 0,7 mg/kg cada tres semanas fue de 171,3 $\mu\text{g}\times\text{d}/\text{ml}$ (34,2 %) y 9,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (30 %), respectivamente. El AUC y la $C_{\text{máx}}$ de sotatercept aumentan de forma proporcional a la dosis. El estado estacionario se alcanza aproximadamente a las 15 semanas de tratamiento. El índice de acumulación del AUC de sotatercept fue de aproximadamente 2,2. La exposición a sotatercept en participantes con HAP en el estudio de fase 3 ZENITH fue consistente con los datos anteriores.

Absorción

La formulación subcutánea (SC) tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 66 % basado en el análisis de farmacocinética poblacional. La concentración máxima de sotatercept se alcanza en un tiempo medio hasta alcanzarse la concentración máxima del fármaco ($T_{\text{máx}}$) de aproximadamente 7 días (intervalo de 2 a 8 días) después de administrar dosis múltiples cada 4 semanas.

Distribución

El volumen de distribución central (CV %) de sotatercept es de aproximadamente 3,6 l (24,7 %). El volumen de distribución periférico (CV %) es de aproximadamente 1,7 l (73,3 %).

Biotransformación

Sotatercept se cataboliza mediante procesos generales de degradación de proteínas.

Eliminación

El aclaramiento de sotatercept es de aproximadamente 0,18 l/día. La media geométrica de la semivida terminal (CV %) es de aproximadamente 21 días (33,8 %).

Poblaciones específicas

Edad, sexo y origen étnico

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética (FC) de sotatercept en función de la edad (de 18 a 81 años), el sexo ni el origen étnico (82,9 % caucásicos, 3,1 % de raza negra, 7,1 % asiáticos y 6,9 % otros).

Peso corporal

El aclaramiento y el volumen de distribución central de sotatercept aumenta al aumentar el peso corporal. La pauta posológica recomendada según el peso da como resultado unas exposiciones uniformes a sotatercept.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de sotatercept fue equivalente en pacientes con HAP e insuficiencia renal leve a moderada (TFGe que oscila entre 30 y 89 ml/min/1,73 m²) o con función renal normal (TFGe $\geq$ 90 ml/min/1,73 m²). La insuficiencia renal grave (TFGe que oscila entre 15 y 30 ml/min/1,73 m², n = 3) no tuvo impacto en la FC de sotatercept. Además, la FC de sotatercept es equivalente en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) sin HAP (TFGe < 15 ml/min/1,73 m²) y pacientes con función renal normal. Sotatercept no es dializable durante la hemodiálisis. Se dispone de datos limitados sobre el uso de sotatercept en pacientes con HAP e insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado sotatercept en pacientes con HAP e insuficiencia hepática (clases A a C en la clasificación de Child-Pugh). No cabe esperar que la insuficiencia hepática influya en el metabolismo de sotatercept, ya que sotatercept se metaboliza por catabolismo celular.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de carcinogénesis ni mutagénesis con sotatercept.

Toxicidad a dosis repetidas

En ratas y monos, los estudios de toxicidad subcutánea más largos tuvieron una duración de 3 y 9 meses, respectivamente. En ratas, los hallazgos adversos consistieron en degeneración de los conductos eferentes/testicular, congestión/necrosis de las glándulas suprarrenales y glomerulonefritis membranoproliferativa y nefritis tubulointersticial en los riñones. Las alteraciones renales no fueron reversibles tras un periodo de recuperación de un mes. En monos, los cambios adversos incluyeron aumento de la matriz intersticial en la unión corticomedular, disminución del tamaño del ovillo glomerular, glomerulonefritis y nefritis tubulointersticial en el riñón. Las alteraciones renales en los monos se resolvieron parcialmente tras un periodo de recuperación de tres meses. Al nivel sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) en ratas y monos, las exposiciones a sotatercept fueron ≤ 2 veces la exposición clínica a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH). Otros hallazgos que ocurrieron en los márgenes de exposición clínica en monos incluyeron infiltrados inflamatorios hepáticos, depleción linfocitaria en el bazo e infiltrados inflamatorios en el plexo coroideo.

Toxicidad para la reproducción

En un estudio de fertilidad femenina, la duración del ciclo estral aumentó, las tasas de embarazo disminuyeron, hubo aumentos en las pérdidas antes y después de la implantación y reducciones en el tamaño de la camada viva. En el NOAEL para variables de fertilidad femenina, la exposición a sotatercept fue 2 veces el AUC clínico a la DMRH.

En machos, hubo cambios histológicos irreversibles en los conductos eferentes, testículos y epidídimos. Los cambios histomorfológicos en los testículos de ratas se correlacionaron con una disminución del índice de fertilidad que se revirtió durante el período de 13 semanas sin tratamiento. No se estableció un NOAEL para cambios histológicos testiculares y el NOAEL para cambios funcionales de fertilidad masculina proporciona una exposición sistémica 2 veces la exposición clínica a la DMRH.

En estudios de toxicidad para el desarrollo embrionario, los efectos en ratas y conejos incluyeron reducciones en el número de fetos vivos y en el peso de los fetos, retrasos en la osificación y aumentos en las resorpciones y pérdidas posteriores a la implantación. Sólo en las ratas, también hubo variaciones esqueléticas (aumento del número de costillas supernumerarias y cambios en el número de vértebras torácicas o lumbares). En el NOAEL en ratas y conejos, las exposiciones a sotatercept fueron 2 veces y 0,4 veces, respectivamente, la exposición clínica a la DMRH.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, no se observaron efectos adversos relacionados con sotatercept en crías de la primera generación filial (F1) de madres tratadas durante la gestación con exposiciones estimadas de hasta 2 veces la DMRH. En crías F1 de madres tratadas durante la lactancia, las disminuciones del peso de las crías se correlacionaron con retrasos de la maduración sexual. El NOAEL para efectos sobre el crecimiento y la maduración en crías proporciona una exposición sistémica 0,6 veces la exposición clínica a la DMRH.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Ácido cítrico monohidrato (E330)

Citrato de sodio (E331)

Polisorbato 80 (E433)

Sacarosa

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

4 años

Después de la reconstitución

Se ha demostrado estabilidad bioquímica y biofísica para su uso durante 4 horas a 30 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente o no más tarde de 4 horas después de su reconstitución.

Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Winrevair 45 mg polvo para solución inyectable

Vial de vidrio de tipo I, de 2 ml de capacidad, con un tapón de goma de bromobutilo con recubrimiento de polímero y precinto de aluminio con tapa desprendible de polipropileno de color lima que contiene 45 mg de sotatercept.

Winrevair 60 mg polvo para solución inyectable

Vial de vidrio de tipo I, de 2 ml de capacidad, con un tapón de goma de bromobutilo con recubrimiento de polímero y precinto de aluminio con tapa desprendible de polipropileno de color burdeos que contiene 60 mg de sotatercept.

Winrevair polvo para solución inyectable está disponible en los siguientes tamaños de envase:

- Envase con 1 vial con 45 mg de polvo
- Envase con 2 viales con 45 mg de polvo
- Envase con 1 vial con 60 mg de polvo

- Envase con 2 viales con 60 mg de polvo

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Selección del envase de producto adecuado

Si el peso de un paciente requiere el uso de dos viales de 45 mg o dos viales de 60 mg, se debe utilizar un envase de 2 viales en lugar de dos envases de 1 vial para eliminar la necesidad de inyecciones múltiples (ver sección 6.5).

Instrucciones de reconstitución y administración

Winrevair polvo para solución inyectable se debe reconstituir antes de su uso y se debe administrar como una inyección única según el peso del paciente (ver sección 4.2).

Reconstitución

- Saque el envase de la nevera y espere 15 minutos para que el medicamento alcance la temperatura ambiente antes de su preparación.
- Compruebe el vial para asegurarse de que el medicamento no esté caducado. El polvo debe ser de color blanco a blanquecino y su aspecto puede ser el de una torta entera o deshecha.
- Retire la tapa del vial que contiene el polvo y limpie el tapón de goma con una toallita empapada en alcohol.
- Reconstituya el contenido del vial con agua estéril:
 - Por cada vial de Winrevair 45 mg, inyecte 1,0 ml de agua estéril
 - Por cada vial de Winrevair 60 mg, inyecte 1,3 ml de agua estéril
 Después de la reconstitución, el vial de 45 mg sólo puede proporcionar una dosis de hasta 0,9 ml de medicamento y el vial de 60 mg sólo puede proporcionar una dosis de hasta 1,2 ml de medicamento. La concentración final después de la reconstitución es de 50 mg/ml.
- Remueva el vial suavemente en círculos para reconstituir el medicamento. No agite energicamente.
- Deje reposar el vial 3 minutos para que desaparezcan las burbujas.
- Inspeccione visualmente la solución reconstituida. Cuando se mezcla correctamente, la solución reconstituida debe ser de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente amarilla parduzca y no debe tener grumos ni polvo.
- En caso de haberse prescrito un envase de 2 viales, repita los pasos de esta sección para preparar el segundo vial.
- Utilice la solución reconstituida lo antes posible, pero no más tarde de 4 horas después de la reconstitución.

Administración

Winrevair debe administrarse como una única inyección subcutánea.

- Antes de preparar la jeringa dosificadora, inspeccione visualmente la solución reconstituida. La solución reconstituida debe ser de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente amarilla parduzca y no debe tener grumos ni polvo.
- Extraiga el volumen para inyección adecuado de uno o dos viales, según el peso del paciente.
- Elija el lugar de inyección en el abdomen (a una distancia mínima de 5 cm del ombligo), la parte superior del muslo o la parte superior del brazo y límpielo con una toallita empapada en alcohol. Elija un nuevo lugar para cada inyección que no tenga cicatrices, que no esté dolorido o que no tenga hematomas.
- Administre la inyección subcutánea.
- Deseche la jeringa vacía. No reutilice la jeringa.

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.

Ver sección 4.4 para obtener instrucciones sobre la trazabilidad de los medicamentos biológicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1850/005
EU/1/24/1850/006
EU/1/24/1850/007
EU/1/24/1850/008

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22/agosto/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Abbvie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester, MA 01605
Estados Unidos

Samsung Biologics Co. Ltd
300 Songdo Bio-Daero,
Yeonsu-Gu, Incheon, 21987,
República de Corea

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las características del producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se presentará un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR - CAJA EXTERIOR

Kit con un vial de 45 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Winrevair 45 mg polvo y disolvente para solución inyectable
sotatercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 45 mg de sotatercept. La concentración de la solución reconstituida es de 50 mg/ml y permite extraer 0,9 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico monohidrato (E330), citrato de sodio (E331), polisorbato 80 (E433), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial **de 45 mg** (polvo), 1 jeringa precargada (disolvente), 1 adaptador para el vial, 1 jeringa dosificadora, 1 aguja, 4 toallitas empapadas en alcohol

45 mg



5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto y el folleto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1850/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Winrevair 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

19. OTROS - INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN LA CARA INTERIOR DE LA SOLAPA DE LA CAJA

Bandeja superior

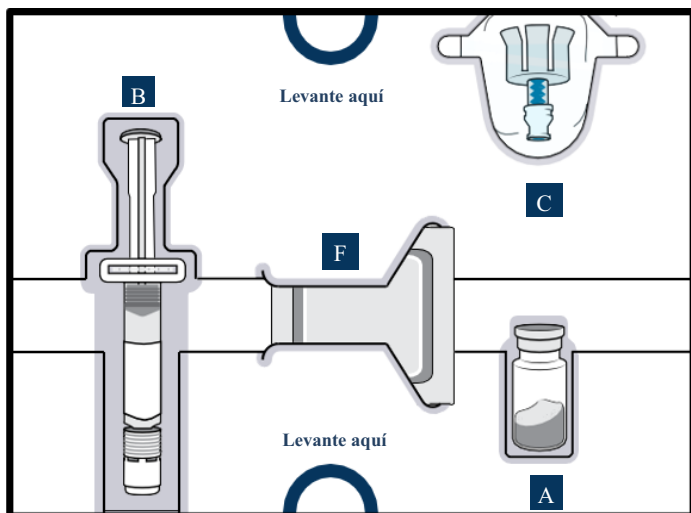
Los elementos de la bandeja superior son para mezclar el medicamento.

A Vial del medicamento

B Jeringa precargada (disolvente)

C Adaptador para el vial

F Toallitas empapadas en alcohol



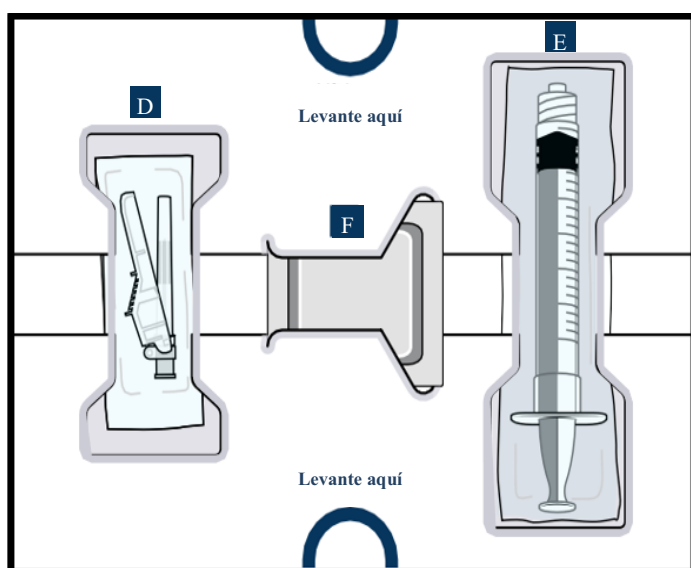
Bandeja inferior

Los elementos de la bandeja inferior son para inyectar el medicamento.

D Aguja

E Jeringa dosificadora para la inyección

F Toallitas empapadas en alcohol



Importante: No usar Winrevair hasta que un profesional sanitario le haya enseñado a usted o a su cuidador la forma correcta de preparar e inyectar este medicamento. Por favor, lea las **Instrucciones de uso** antes de usar Winrevair.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA BANDEJA SUPERIOR DE LA CAJA

Kit con un vial de 45 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

A
B
C
F

Levante aquí

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA BANDEJA INFERIOR DE LA CAJA

Kit con un vial de 45 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

D

E

F

Levante aquí

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA ETIQUETA DEL VIAL**Kit con un vial de 45 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Winrevair 45 mg polvo para inyección
sotatercept
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

45 mg

6. OTROS

MSD

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

Kit con un vial de 45 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Winrevair 45 mg

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

MSD

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR - CAJA EXTERIOR

Kit con dos viales de 45 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Winrevair 45 mg polvo y disolvente para solución inyectable
sotatercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 45 mg de sotatercept. La concentración de la solución reconstituida es de 50 mg/ml y permite extraer 1,8 ml.

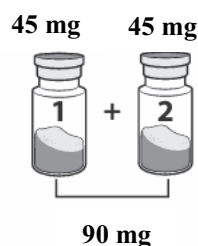
3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico monohidrato (E330), citrato de sodio (E331), polisorbato 80 (E433), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

2 viales de 45 mg (polvo), 2 jeringas precargadas (disolvente), 2 adaptadores para el vial, 1 jeringa dosificadora, 1 aguja, 8 toallitas empapadas en alcohol



5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto y el folleto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1850/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Winrevair 2 x 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

19. OTROS - INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN LA CARA INTERIOR DE LA SOLAPA DE LA CAJA

Bandeja superior

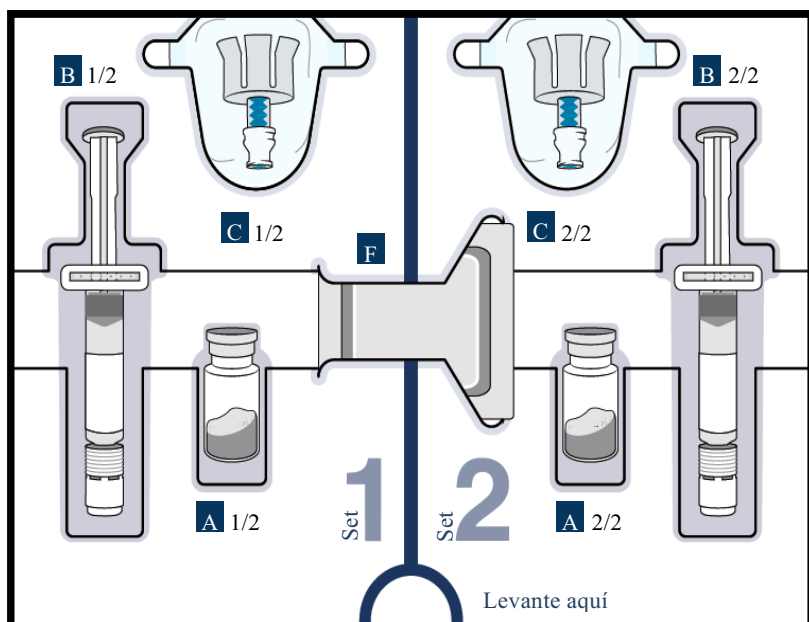
Los elementos de la bandeja superior son para mezclar el medicamento.

A Vial del medicamento

B Jeringa precargada (disolvente)

C Adaptador para el vial

F Toallitas empapadas en alcohol



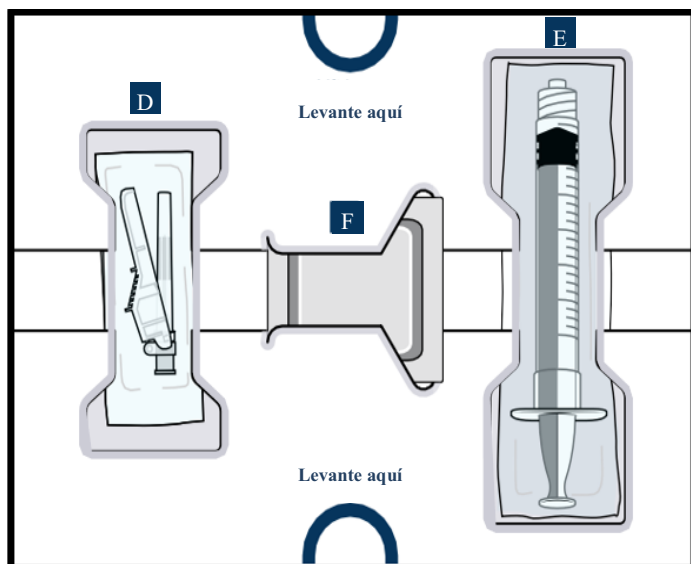
Bandeja inferior

Los elementos de la bandeja inferior son para inyectar el medicamento.

D Aguja

E Jeringa dosificadora para la inyección

F Toallitas empapadas en alcohol



Importante: No usar **Winrevair** hasta que un profesional sanitario le haya enseñado a usted o a su cuidador la forma correcta de preparar e inyectar este medicamento. Por favor, lea las **Instrucciones de uso** antes de usar Winrevair.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA BANDEJA SUPERIOR DE LA CAJA

Kit con dos viales de 45 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

Set 1

1/2 A

1/2 B

1/2 C

F

Set 2

2/2 A

2/2 B

2/2 C

Levante aquí

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA BANDEJA INFERIOR DE LA CAJA

Kit con dos viales de 45 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

D

E

F

Levante aquí

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA ETIQUETA DEL VIAL**Kit con dos viales de 45 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Winrevair 45 mg polvo para inyección
sotatercept
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

45 mg

6. OTROS

MSD

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

Kit con dos viales de 45 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Winrevair 45 mg

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

MSD

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR - CAJA EXTERIOR

Kit con un vial de 60 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Winrevair 60 mg polvo y disolvente para solución inyectable
sotatercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 60 mg de sotatercept. La concentración de la solución reconstituida es de 50 mg/ml y permite extraer 1,2 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico monohidrato (E330), citrato de sodio (E331), polisorbato 80 (E433), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial **de 60 mg** (polvo), 1 jeringa precargada (disolvente), 1 adaptador para el vial, 1 jeringa dosificadora, 1 aguja, 4 toallitas empapadas en alcohol

60 mg



5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto y el folleto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1850/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Winrevair 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

19. OTROS - INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN LA CARA INTERIOR DE LA SOLAPA DE LA CAJA

Bandeja superior

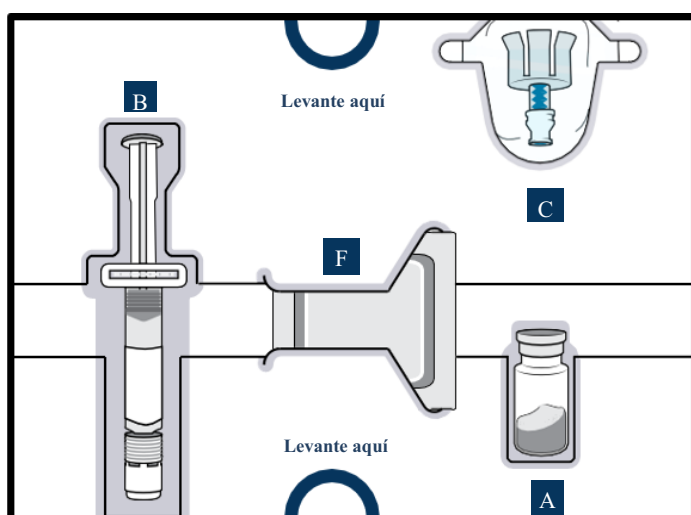
Los elementos de la bandeja superior son para mezclar el medicamento.

A Vial del medicamento

B Jeringa precargada (disolvente)

C Adaptador para el vial

F Toallitas empapadas en alcohol



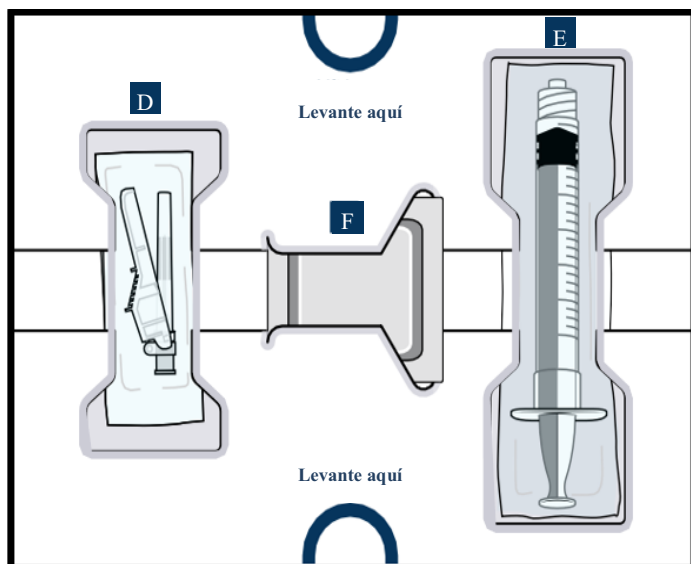
Bandeja inferior

Los elementos de la bandeja inferior son para inyectar el medicamento.

D Aguja

E Jeringa dosificadora para inyección

F Toallitas empapadas en alcohol



Importante: No usar **Winrevair** hasta que un profesional sanitario le haya enseñado a usted o a su cuidador la forma correcta de preparar e inyectar este medicamento. Por favor, lea las **Instrucciones de uso** antes de usar Winrevair.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA BANDEJA SUPERIOR DE LA CAJA

Kit con un vial de 60 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

A
B
C
F

Levante aquí

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA BANDEJA INFERIOR DE LA CAJA

Kit con un vial de 60 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

D

E

F

Levante aquí

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA ETIQUETA DEL VIAL**Kit con un vial de 60 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Winrevair 60 mg polvo para inyección
sotatercept
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

60 mg

6. OTROS

MSD

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

Kit con un vial de 60 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Winrevair 60 mg

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,3 ml

6. OTROS

MSD

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR - CAJA EXTERIOR

Kit con dos viales de 60 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Winrevair 60 mg polvo y disolvente para solución inyectable
sotatercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 60 mg de sotatercept. La concentración de la solución reconstituida es de 50 mg/ml y permite extraer 2,4 ml.

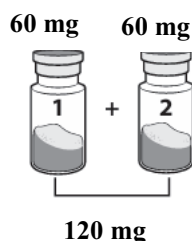
3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico monohidrato (E330), citrato de sodio (E331), polisorbato 80 (E433), sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

2 viales de 60 mg (polvo), 2 jeringas precargadas (disolvente), 2 adaptadores para el vial, 1 jeringa dosificadora, 1 aguja, 8 toallitas empapadas en alcohol



5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto y el folleto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1850/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Winrevair 2 x 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

19. OTROS - INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN LA CARA INTERIOR DE LA SOLAPA DE LA CAJA

Bandeja superior

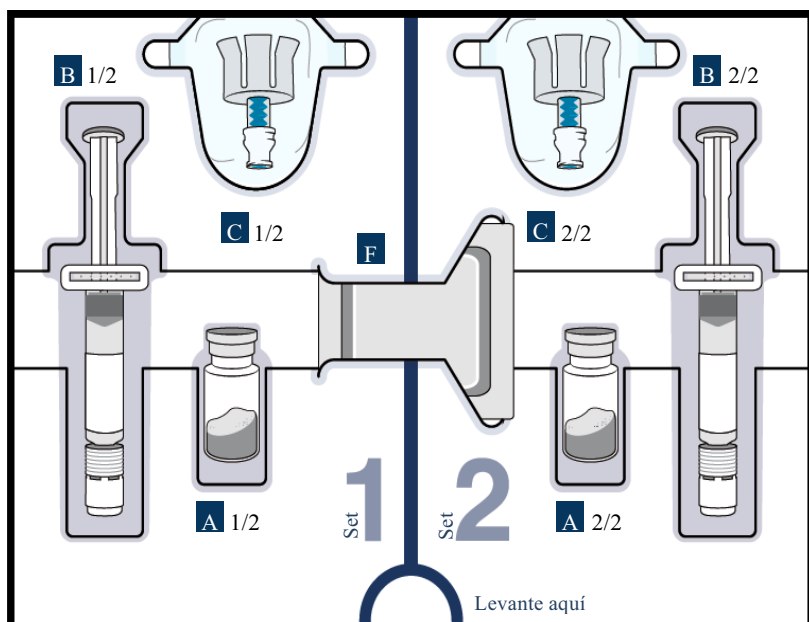
Los elementos de la bandeja superior son para mezclar el medicamento.

A Vial del medicamento

B Jeringa precargada (disolvente)

C Adaptador para el vial

F Toallitas empapadas en alcohol



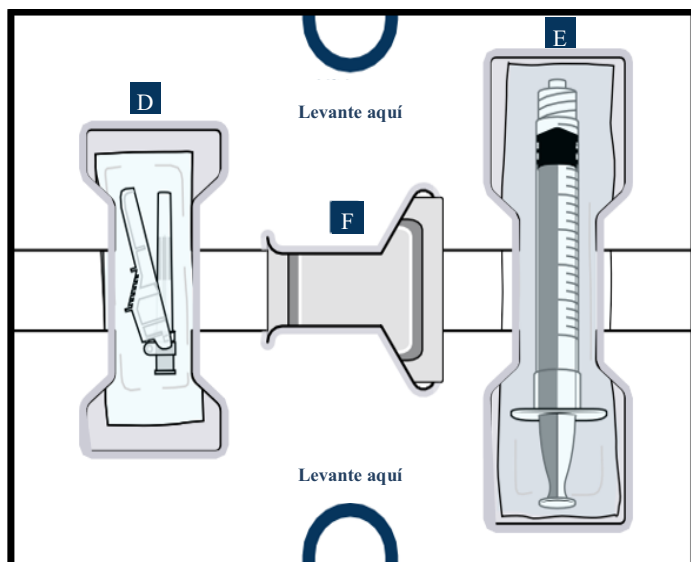
Bandeja inferior

Los elementos de la bandeja inferior son para inyectar el medicamento.

D Aguja

E Jeringa dosificadora para inyección

F Toallitas empapadas en alcohol



Importante: No usar **Winrevair** hasta que un profesional sanitario le haya enseñado a usted o a su cuidador la forma correcta de preparar e inyectar este medicamento. Por favor, lea las **Instrucciones de uso** antes de usar Winrevair.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA BANDEJA SUPERIOR DE LA CAJA

Kit con dos viales de 60 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

Set 1
1/2 A
1/2 B
1/2 C

F

Set 2
2/2 A
2/2 B
2/2 C

Levante aquí

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA BANDEJA INFERIOR DE LA CAJA

Kit con dos viales de 60 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

D

E

F

Levante aquí

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA ETIQUETA DEL VIAL**Kit con dos viales de 60 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Winrevair 60 mg polvo para inyección
sotatercept
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

60 mg

6. OTROS

MSD

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

Kit con dos viales de 60 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Winrevair 60 mg

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,3 ml

6. OTROS

MSD

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR – CAJA EXTERIOR

Envase con un vial de 45 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Winrevair 45 mg polvo para solución inyectable
sotatercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 45 mg de sotatercept. La concentración de la solución reconstituida es de 50 mg/ml y permite extraer 0,9 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico monohidrato (E330), citrato de sodio (E331), polisorbato 80 (E433), sacarosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable

1 vial de 45 mg

45 mg



5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1850/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA ETIQUETA DEL VIAL

Envase con un vial de 45 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Winrevair 45 mg polvo para inyección
sotatercept
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

45 mg

6. OTROS

MSD

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR – CAJA EXTERIOR

Envase con dos viales de 45 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Winrevair 45 mg polvo para solución inyectable
sotatercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 45 mg de sotatercept. La concentración de la solución reconstituida es de 50 mg/ml y permite extraer 1,8 ml.

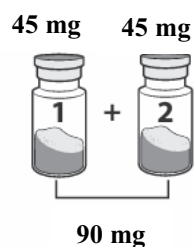
3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico monohidrato (E330), citrato de sodio (E331), polisorbato 80 (E433), sacarosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable

2 viales **de 45 mg**



5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1850/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA ETIQUETA DEL VIAL

Envase con dos viales de 45 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Winrevair 45 mg polvo para inyección
sotatercept
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

45 mg

6. OTROS

MSD

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR - CAJA EXTERIOR

Envase con un vial de 60 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Winrevair 60 mg polvo para solución inyectable
sotatercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 60 mg de sotatercept. La concentración de la solución reconstituida es de 50 mg/ml y permite extraer 1,2 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico monohidrato (E330), citrato de sodio (E331), polisorbato 80 (E433), sacarosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable.

1 vial de 60 mg

60 mg



5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1850/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA ETIQUETA DEL VIAL

Envase con un vial de 60 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Winrevair 60 mg polvo para inyección
sotatercept
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

60 mg

6. OTROS

MSD

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR - CAJA EXTERIOR

Envase con dos viales de 60 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Winrevair 60 mg polvo para solución inyectable
sotatercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 60 mg de sotatercept. La concentración de la solución reconstituida es de 50 mg/ml y permite extraer 2,4 ml.

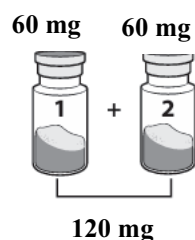
3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico monohidrato (E330), citrato de sodio (E331), polisorbato 80 (E433), sacarosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable.

2 viales de 60 mg



5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1850/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LA ETIQUETA DEL VIAL

Envase con dos viales de 60 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Winrevair 60 mg polvo para inyección
sotatercept
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

60 mg

6. OTROS

MSD

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Winrevair 45 mg polvo y disolvente para solución inyectable Winrevair 60 mg polvo y disolvente para solución inyectable sotatercept

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo notificar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Winrevair y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Winrevair
3. Cómo usar Winrevair
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Winrevair
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Winrevair y para qué se utiliza

Winrevair contiene el principio activo sotatercept.

Se utiliza en combinación con otros tratamientos para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en **adultos**. La HAP es un tipo de hipertensión arterial que afecta a las arterias de sus pulmones. En la HAP, estas arterias se estrechan, lo que dificulta que el corazón bombee sangre a través de ellas y provoque síntomas como fatiga, mareos y dificultad para respirar.

Winrevair actúa sobre las causas de la HAP que son responsables del estrechamiento de las arterias de los pulmones, lo que facilita que el corazón bombee sangre a los pulmones y retrasa la progresión de la enfermedad. Puede aliviar los síntomas de la HAP, ayudarle a vivir más tiempo y reducir la necesidad de recibir un trasplante de pulmón u hospitalización por HAP.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Winrevair

No use Winrevair

- si es alérgico a sotatercept o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si el número de plaquetas en la sangre es muy bajo de forma continua.

Advertencias y precauciones

Winrevair puede aumentar los niveles de hemoglobina en la sangre, disminuir la cantidad de plaquetas en la sangre o aumentar el riesgo de hemorragia grave.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Winrevair y durante su uso si presenta:

- **niveles altos de hemoglobina en la sangre** (una proteína de los glóbulos rojos que transporta el oxígeno).

Esto puede aumentar la probabilidad de que se forme un coágulo de sangre que pueda obstruir un vaso sanguíneo. Su médico comprobará los niveles de hemoglobina con análisis de sangre periódicos antes de cada una de sus 5 primeras dosis de Winrevair, o antes de cada dosis posterior si es necesario, y de forma periódica mientras esté usando este medicamento.

- **disminución del número de plaquetas en la sangre** (células que ayudan a que coagule la sangre).

Esto puede causar hematomas con facilidad, sangrado continuo por cortes y hemorragias nasales. Su médico comprobará el número de plaquetas con análisis de sangre periódicos antes de cada una de sus 5 primeras dosis de Winrevair, o antes de cada dosis posterior si es necesario, y de forma periódica mientras esté usando este medicamento. En caso de que el número de plaquetas en la sangre sea muy bajo de forma continua, su médico no iniciará el tratamiento.

- **signos y síntomas de hemorragia grave:**

- dolor de cabeza persistente
- náuseas
- debilidad
- heces negras o alquitranadas
- sangre en las heces
- sangre de color rojo brillante al vomitar o toser
- calambres abdominales persistentes
- dolor de espalda intenso
- sangrado menstrual anormalmente abundante

Estos son signos y síntomas de hemorragia grave, que pueden ocurrir si usa Winrevair y es más probable que ocurran si usa Winrevair con ciertos medicamentos. Su médico le informará sobre cómo reconocerlos. Consulte a su médico si nota alguno de estos signos o síntomas. Una hemorragia grave podría provocar la hospitalización, la necesidad de una transfusión de sangre u otros tratamientos, y podría poner en peligro la vida.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años. Se desconoce si este medicamento es seguro y eficaz en menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Winrevair

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo:

Winrevair podría dañar al feto.

No se recomienda este medicamento durante el embarazo. Su médico le debe hacer una prueba de embarazo antes de que empiece su tratamiento y debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento y, como mínimo, hasta cuatro meses después de recibir la última dosis de Winrevair. Pregunte a su médico o farmacéutico sobre los métodos anticonceptivos que podrían resultar adecuados en su caso.

Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada o cree que podría estarlo mientras utiliza este medicamento.

Lactancia:

Se desconoce si Winrevair pasa a la leche materna. No dé el pecho durante el tratamiento y, como mínimo, hasta cuatro meses después de recibir la última dosis de Winrevair. Consulte a su médico o farmacéutico sobre la mejor forma de alimentar a su bebé.

Fertilidad:

Winrevair puede reducir la fertilidad femenina y masculina.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que este medicamento afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Winrevair contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Winrevair contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,20 mg de polisorbato 80 en cada ml de solución reconstituida. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene alguna alergia conocida.

3. Cómo usar Winrevair

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

El esquema de dosificación recomendado es una inyección cada 3 semanas.

Su dosis

- Su dosis de Winrevair depende de su peso corporal y de sus análisis de sangre. Comenzará su tratamiento con una dosis de 0,3 mg/kg, que se aumentará a 0,7 mg/kg.
- Su médico le indicará la cantidad de Winrevair que debe usar y cuándo hacerlo. Es muy importante que siga las instrucciones de su médico.
- No use Winrevair con más frecuencia de la que le haya indicado su médico. Si no está seguro de cuándo usar Winrevair, consulte a su médico o farmacéutico.

Su médico hará un seguimiento de su dosis

- Antes de cada una de sus 5 primeras dosis, o antes de cada dosis posterior si es necesario, y de forma periódica durante el tratamiento con Winrevair, su médico le hará análisis de sangre. De este modo, le podrá vigilar y determinar la dosis más adecuada para usted.
- Su médico puede modificar la dosis, retrasar o suspender el tratamiento dependiendo de cómo responda a Winrevair.

Cómo usará Winrevair

Usará Winrevair como una inyección justo bajo la piel (subcutánea (SC)) sólo en estos lugares de inyección:

- **Abdomen**, a una distancia mínima de 5 cm del ombligo, o
- **parte superior del muslo**

Nota: En caso de que su médico o enfermero le administren la inyección, ellos también pueden usar la parte superior de su brazo como lugar de inyección, ya que han recibido formación sobre cómo hacerlo correctamente.

Antes de usar Winrevair

- Si su médico decide que usted o su cuidador pueden administrar las inyecciones de Winrevair en su domicilio, usted o su cuidador deberán recibir formación. En dicha formación se le enseñará la forma correcta de preparar e inyectar Winrevair. No intente inyectarse Winrevair hasta que su médico le haya enseñado a hacerlo correctamente.

- Su médico le indicará cuanto Winrevair se debe administrar y cuando se lo debe administrar.
- **Lea el folleto separado de “Instrucciones de uso”** que se adjunta con Winrevair.

Si usa menos o más Winrevair del que debe

Si usa menos o más Winrevair del que debe, consulte a su médico o farmacéutico.

Si olvidó usar Winrevair

Si se olvida administrar la dosis prescrita de Winrevair y no han transcurrido tres días desde el momento en que debería habérsela administrado, adminístresela inmediatamente y siga el calendario original para la siguiente dosis. Si se olvida administrar la dosis prescrita de Winrevair y han transcurrido más de tres días desde el momento en que debería habérsela administrado, le deben modificar su calendario de inyección, consulte a su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Winrevair

No modifique la dosis ni deje de administrarse Winrevair sin hablar antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves:

Consulte a su médico o farmacéutico **inmediatamente** si nota:

- Formación de hematomas con facilidad, sangrado continuo por cortes y hemorragias nasales. Podrían ser signos de un número bajo de plaquetas (trombocitopenia). Esto será detectado en sus análisis de sangre.

Además, su médico le hará análisis de sangre periódicos para comprobar si tiene:

- Niveles elevados de hemoglobina.

El efecto adverso grave descrito arriba puede afectar a más de 1 de cada 10 personas.

Otros posibles efectos adversos:

Consulte a su médico o farmacéutico si nota alguno de los efectos siguientes:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza
- Hemorragia nasal (epistaxis)
- Venas aracniformes o vasos sanguíneos diminutos con aspecto de líneas rosadas o rojas en la piel (telangiectasia)
- Diarrea
- Mareo
- Erupción cutánea
- Sangrado de las encías
- Dolor de espalda
- Sangrado en el aparato digestivo (estómago, intestino o recto) que puede manifestarse como presencia de sangre en el vómito o en las heces

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Presión arterial alta
- Enrojecimiento de la piel
- Manchas más claras o blancas en la piel (hipopigmentación de la piel)

- Picor en el lugar de la inyección
- Infección en el tracto urinario (riñón, vejiga o uretra) que puede causar dolor en la parte baja de la espalda o el vientre y ardor al orinar
- Vasos sanguíneos frágiles o dilatados en el colon (angioectasia colónica)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- Derivación intrapulmonar (una enfermedad donde la sangre circula fuera de la ruta normal a través de los pulmones y que puede producir que llegue menos oxígeno al cuerpo)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Acumulación de líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Winrevair

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y en el envase después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Se debe inyectar este medicamento inmediatamente después de mezclar el medicamento en polvo con el agua estéril para inyección, pero no más tarde de 4 horas después de mezclarlo.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Winrevair

- El principio activo es sotatercept. Cada vial contiene 45 mg o 60 mg de sotatercept. Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 50 mg de sotatercept.
- Los demás componentes son:
 - En el polvo: ácido cítrico monohidrato (E330), citrato de sodio (E331) (ver sección 2 “Winrevair contiene sodio”), polisorbato 80 (E433) (ver sección 2 “Winrevair contiene polisorbato 80”) y sacarosa.
 - En el disolvente: agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Winrevair es un polvo y disolvente para solución inyectable (polvo para inyección). El polvo de color blanco a blanquecino se presenta en un vial de vidrio de 2 ml que contiene 45 mg o 60 mg de sotatercept. El disolvente es agua para preparaciones inyectables transparente e incolora en una jeringa precargada de 1 o 1,3 ml.

Winrevair 45 mg está disponible en:

- Envase que contiene 1 vial de 45 mg (polvo), 1 jeringa precargada de 1,0 ml (disolvente), 1 adaptador para el vial, 1 jeringa dosificadora, 1 aguja y 4 toallitas empapadas en alcohol.
- Envase que contiene 2 viales de 45 mg (polvo), 2 jeringas precargadas de 1,0 ml (disolvente), 2 adaptadores para el vial, 1 jeringa dosificadora, 1 aguja y 8 toallitas empapadas en alcohol.

Winrevair 60 mg está disponible en:

- Envase que contiene 1 vial de 60 mg (polvo), 1 jeringa precargada de 1,3 ml (disolvente), 1 adaptador para el vial, 1 jeringa dosificadora, 1 aguja y 4 toallitas empapadas en alcohol.
- Envase que contiene 2 viales de 60 mg (polvo), 2 jeringas precargadas de 1,3 ml (disolvente), 2 adaptadores para el vial, 1 jeringa dosificadora, 1 aguja y 8 toallitas empapadas en alcohol.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 277 050 000

dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: +45 4482 4000

dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

dpoccyprus@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500

medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@msd.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: +372 614 4200

dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Winrevair polvo y disolvente para solución inyectable se debe reconstituir antes de su uso y se debe administrar como una inyección única según el peso del paciente (ver sección 4.2 de la Ficha Técnica, para conocer la pauta posológica recomendada).

Consulte el folleto separado de Instrucciones de uso que se proporciona junto con este prospecto para obtener instrucciones detalladas paso a paso sobre cómo preparar y administrar Winrevair polvo y disolvente para solución inyectable. A continuación, se proporciona una descripción general de las instrucciones de reconstitución y administración.

Instrucciones de reconstitución

- Saque el kit de la nevera y espere 15 minutos para que la(s) jeringa(s) precargada(s) y el medicamento alcancen la temperatura ambiente antes de su preparación.
- Compruebe el vial para asegurarse de que el medicamento no esté caducado. El polvo debe ser de color blanco a blanquecino y su aspecto puede ser el de una torta entera o deshecha.
- Retire la tapa del vial que contiene el polvo y limpie el tapón de goma con una toallita empapada en alcohol.
- Conecte el adaptador para el vial al propio vial.
- Inspeccione visualmente la jeringa precargada en busca de daños o fugas e inspeccione el agua estéril en su interior para asegurarse de que no hay partículas visibles.
- Rompa y retire la tapa de la jeringa precargada y acople la jeringa al adaptador para el vial.
- Inyecte toda el agua estéril de la jeringa acoplada dentro del vial que contiene el polvo:
 - La jeringa precargada proporcionada con el vial de 45 mg contiene 1,0 ml de agua estéril.
 - La jeringa precargada proporcionada con el vial de 60 mg contiene 1,3 ml de agua estéril.Después de la reconstitución, el vial de 45 mg sólo puede proporcionar una dosis de hasta 0,9 ml de medicamento y el vial de 60 mg sólo puede proporcionar una dosis de hasta 1,2 ml de medicamento. La concentración final después de la reconstitución es de 50 mg/ml.
- Remueva el vial suavemente en círculos para reconstituir el medicamento. No agite energicamente.
- Deje reposar el vial 3 minutos para que desaparezcan las burbujas.
- Inspeccione visualmente la solución reconstituida. Cuando se mezcla correctamente, la solución reconstituida debe ser de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente amarilla parduzca y no debe tener grumos ni polvo.
- Desenrosque la jeringa del adaptador para el vial y deseche la jeringa vacía.
- En caso de haberse prescrito un kit de 2 viales, repita los pasos de esta sección para preparar el segundo vial.
- Utilice la solución reconstituida lo antes posible, pero no más tarde de 4 horas después de la reconstitución.

Preparación de la jeringa dosificadora

- Antes de preparar la jeringa dosificadora, inspeccione visualmente la solución reconstituida. La solución reconstituida debe ser de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente amarilla parduzca y no debe tener grumos ni polvo.
- Limpie el adaptador para el vial con una toallita empapada en alcohol.
- Saque la jeringa dosificadora de su envase y acople la jeringa al adaptador para el vial.
- Invierta la jeringa y el vial y extraiga el volumen adecuado para la inyección en función del peso del paciente.
 - En caso de que la dosis requiera el uso de dos viales, extraiga todo el contenido del primer vial y transfiera lentamente todo el contenido al segundo, para asegurar la exactitud en la dosis.
 - Invierta la jeringa y el vial y extraiga la cantidad necesaria del medicamento.
- Si es necesario, empuje el émbolo para eliminar el exceso de medicamento o aire de la jeringa.

- Retire la jeringa del adaptador para el vial y acople la aguja.

Instrucciones de administración

Winrevair se debe administrar como una única inyección subcutánea.

- Elija el lugar de inyección en el abdomen (a una distancia mínima de 5 cm del ombligo), la parte superior del muslo o la parte superior del brazo y límpielo con una toallita empapada en alcohol. Elija un nuevo lugar para cada inyección que no tenga cicatrices, que no esté dolorido o que no tenga hematomas.
 - En caso de administración por parte del paciente o de un cuidador, enséñeles a inyectar únicamente en el abdomen o la parte superior del muslo (ver el folleto “**Instrucciones de uso**”).
- Administre la inyección subcutánea.
- Deseche la jeringa vacía. No reutilice la jeringa.

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.

Ver sección 4.4 de la Ficha Técnica, para obtener instrucciones sobre la trazabilidad de los medicamentos biológicos.

Instrucciones de uso

Winrevair 45 mg polvo y disolvente para solución inyectable (envase de 1 vial)

Winrevair 60 mg polvo y disolvente para solución inyectable (envase de 1 vial)
sotatercept

IMPORTANTE: lea este folleto antes de usar el medicamento

Instrucciones de uso

Winrevair 45 mg polvo y disolvente para solución inyectable (envase de 1 vial)

Winrevair 60 mg polvo y disolvente para solución inyectable (envase de 1 vial)

Este folleto contiene instrucciones sobre cómo preparar e inyectar Winrevair polvo y disolvente para solución inyectable. El prospecto, también incluido en el envase, contiene toda la información importante para usted.

Dosis según el peso del paciente.

Exclusivamente para inyección subcutánea (SC) (inyección directamente bajo la piel)

Contenido de este folleto: **(Importante)**

Antes de empezar	4
Información importante para los profesionales sanitarios	5
Conozca las partes del envase	6
Información importante que debe conocer antes de la inyección	8
Cómo conservar el envase	9
Pasos previos	10
- Mezcle el medicamento en polvo con el líquido	12
- Extraiga la dosis prescrita	24
- Injecte el medicamento	34
Cómo desechar Winrevair	36
Preguntas frecuentes	38

Antes de empezar

Lea este folleto

Lea estas instrucciones de principio a fin antes de que use Winrevair por primera vez y antes de cada administración, la información puede haberse actualizado.

Empiece con su médico o enfermero

No utilice Winrevair hasta que su médico o enfermero le haya enseñado a usted o a su cuidador la forma correcta de prepararlo e inyectarlo. Su médico o enfermero le deben enseñar a inyectarse Winrevair antes de que usted se lo pueda administrar por primera vez.

¿Preguntas?

Si tiene alguna duda sobre la forma correcta de administrar Winrevair o necesita más información, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

! Información importante para los profesionales sanitarios

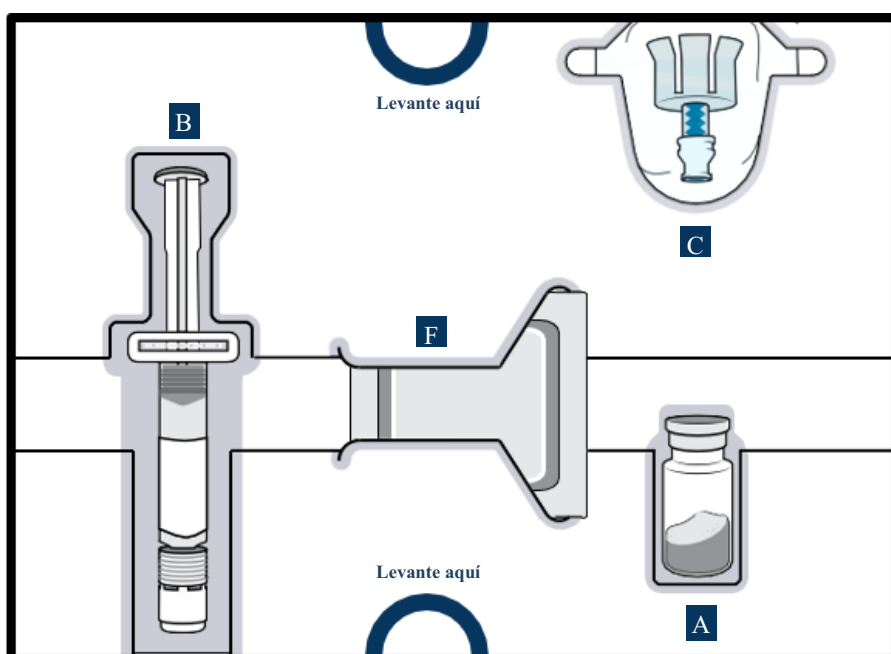
El profesional sanitario enseñará paso a paso la correcta preparación y administración de Winrevair siguiendo este folleto de “Instrucciones de uso” y decidirá si el paciente o cuidador es capaz de preparar y administrar Winrevair de forma autónoma.

Asegúrese de que el paciente o cuidador puede hacer lo siguiente correctamente:

1. Reconstituir el medicamento
2. Medir la cantidad correcta del medicamento según la prescripción del paciente
3. Elegir y preparar un lugar de inyección adecuado
4. Inyectar el medicamento por vía subcutánea

Conozca las partes del envase

Bandeja superior: se utiliza para **mezclar** el medicamento



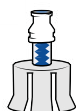
Vial

Medicamento en polvo

A 1 vial de Winrevair medicamento en polvo

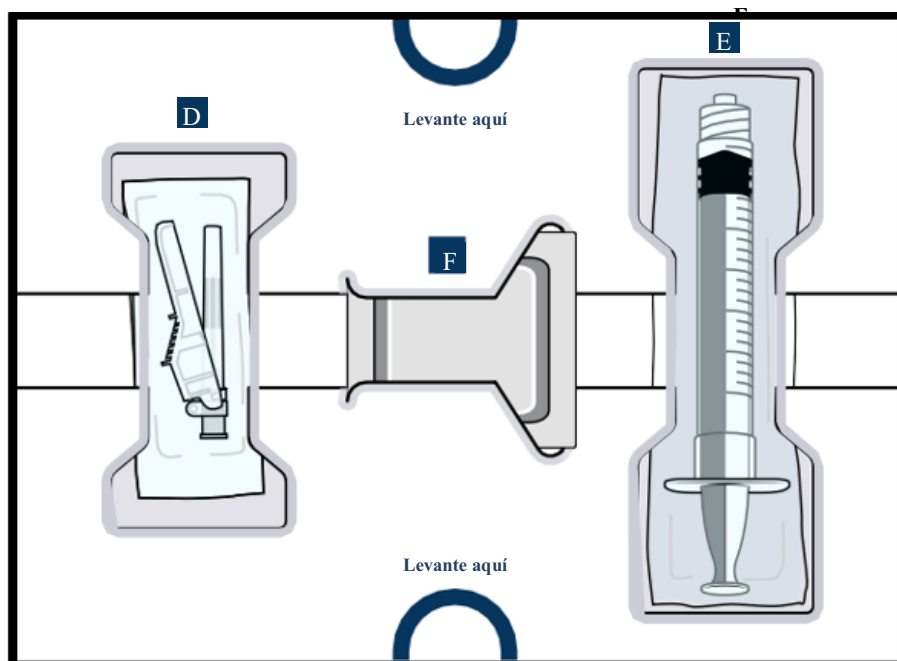


B 1 jeringa precargada (disolvente) con agua estéril para mezclar el medicamento en polvo con el líquido



C 1 adaptador para el vial para conectar el vial y la jeringa

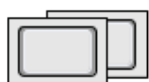
Bandeja inferior: se utiliza para **inyectar** el medicamento



D ■ 1 Aguja para la inyección



E ■ 1 Jeringa dosificadora vacía para medir, extraer e inyectar el medicamento



F ■ 4 Toallitas empapadas en alcohol (2 en cada bandeja)

Información importante que debe conocer antes de la inyección

- Debe mezclar este medicamento antes de utilizarlo. Asegúrese de que el medicamento en polvo que contiene el vial se encuentre totalmente disuelto al inyectarlo.
- **Compruebe la dosis prescrita (cantidad en “ml”) cada vez que utilice el medicamento. La dosis prescrita puede cambiar.**
- Utilice únicamente los materiales suministrados en el envase para preparar la dosis prescrita.
- No abra el envase ni mezcle el medicamento hasta que esté listo para usarlo.
- **No reutilice ninguno de los materiales suministrados.** Después de la inyección, deseche el medicamento no utilizado y los materiales suministrados usados de acuerdo con la normativa local. Ver más información en las páginas 36-37.

Cómo conservar el envase

- Conserve el envase completo en la nevera, pero no lo congele.
- Mantenga el medicamento y los materiales suministrados dentro del envase y protegidos de la luz.
- Mantenga el envase fuera de la vista y del alcance de los niños y de las mascotas.

Pasos previos

Cualquier paciente o cuidador que vaya a preparar e inyectar Winrevair primero debe recibir formación y ser considerado, por un profesional sanitario, capaz de administrar de forma autónoma Winrevair.

1 Compruebe el medicamento Winrevair y la fecha de caducidad

Saque el envase de Winrevair de la nevera.

✓ **Compruebe la fecha de caducidad y busque cualquier signo de daño** en el envase o en los materiales suministrados.

⚠ No lo utilice si está caducado o está dañado. Consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico para conseguir un nuevo envase.

✓ **Compruebe que tiene el medicamento** que le ha prescrito su médico.

2 Deje que el envase alcance la temperatura ambiente, reúna los materiales suministrados y lávese las manos

Espere 15 minutos para dejar que el envase alcance la temperatura ambiente.

La inyección es más dolorosa si el medicamento está frío.



15 minutos

Junto con el envase, reúna los siguientes elementos y busque una superficie limpia y plana para preparar e inyectar la dosis.

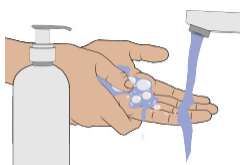


Recipiente para
objetos
punzocortantes



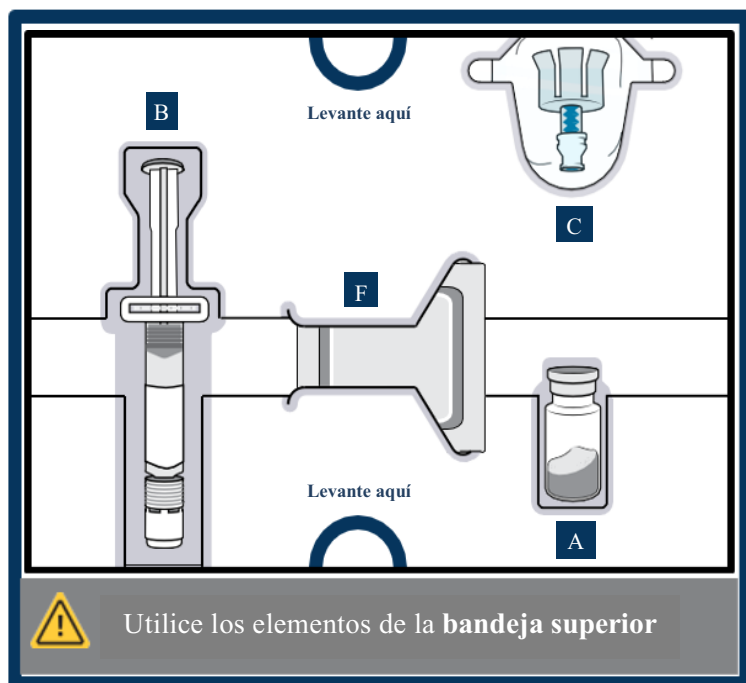
Gasa,
torunda de
algodón o
apósito

Lávese las manos con agua y jabón.

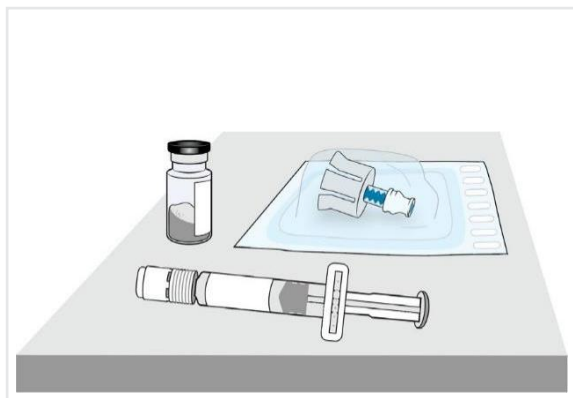


Mezcle el medicamento en polvo con el líquido (Mezcle)

Comience con la bandeja superior



3 Saque del envase el vial, la jeringa precargada y el adaptador para el vial



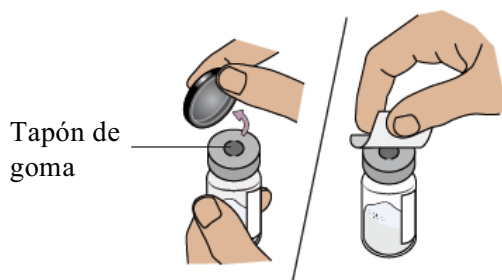
4a Compruebe el vial y el medicamento



Compruebe la etiqueta del vial para **confirmar que el medicamento no está caducado**. Inspeccione visualmente el medicamento en polvo. Debe ser de color blanco a blanquecino y su aspecto puede ser el de una torta entera o deshecha.

⚠ No lo utilice si está caducado, dañado o puede ver partículas en él.

4b Quite la tapa de plástico y limpie el vial

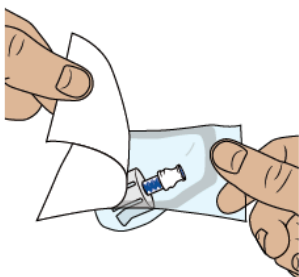


Quite la tapa de plástico y **limpie el tapón de goma de la parte superior del vial** con una toallita empapada en alcohol.

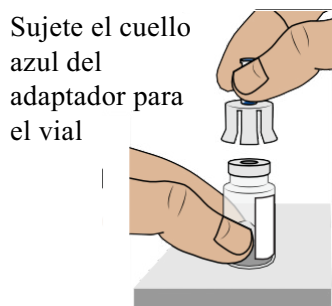
- ⚠ No lo utilice si falta la tapa del vial
- ⚠ No toque el tapón de goma limpio

Deje el vial a un lado sobre una superficie limpia y plana.

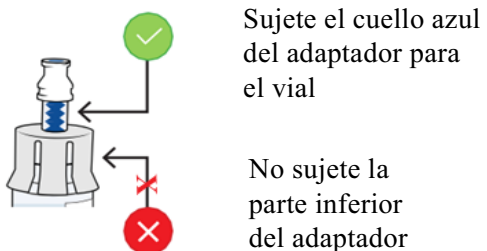
5a Ajuste el adaptador para el vial con el vial



Abra el envase del adaptador para el vial y sáquelo de su envase



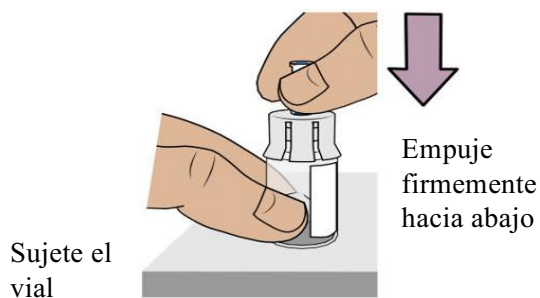
Para acoplar el adaptador para el vial:



Sujete el cuello azul del adaptador y ajuste el adaptador para el vial con la parte superior del vial.

⚠ No toque el interior del adaptador para el vial para mantenerlo limpio y evitar objetos punzantes

5b Conecte el adaptador para el vial al propio vial



Sujete el vial con una mano. **Empuje el adaptador para el vial firmemente hacia abajo** para que encaje en su sitio (puede notar cierta resistencia).

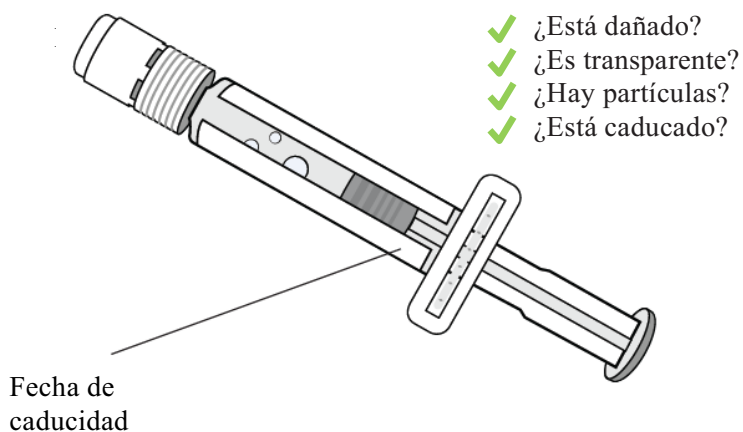
5c Limpie el adaptador para el vial



Limpie la parte superior del adaptador para el vial con una toallita empapada en alcohol.

6 Compruebe la jeringa precargada

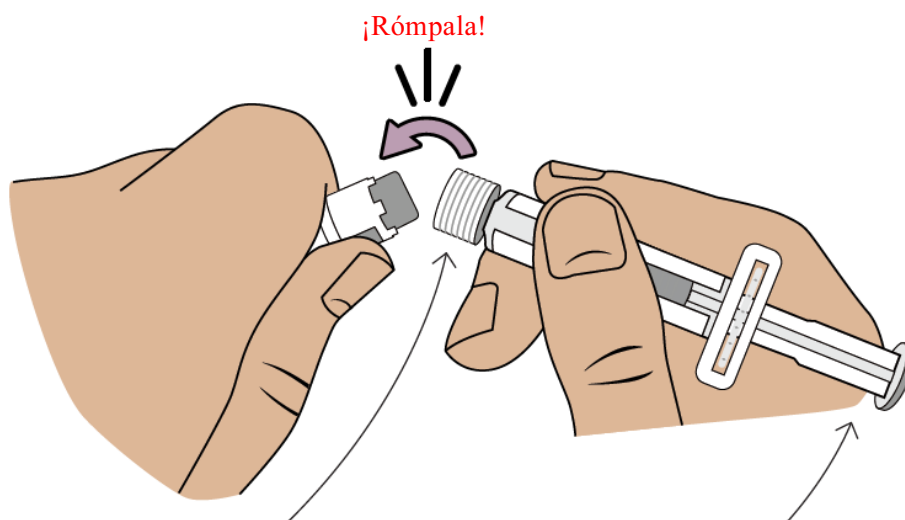
Confirme que el producto no está caducado. Inspeccione visualmente que el agua estéril que contiene la jeringa precargada es transparente.



⚠ No la utilice si observa grumos, partículas, cambios de color o si el producto está caducado.

7 Rompa y retire la tapa blanca de la jeringa precargada

Rompa y retire la tapa de la jeringa precargada por la perforación.



⚠ No toque la punta de la jeringa precargada

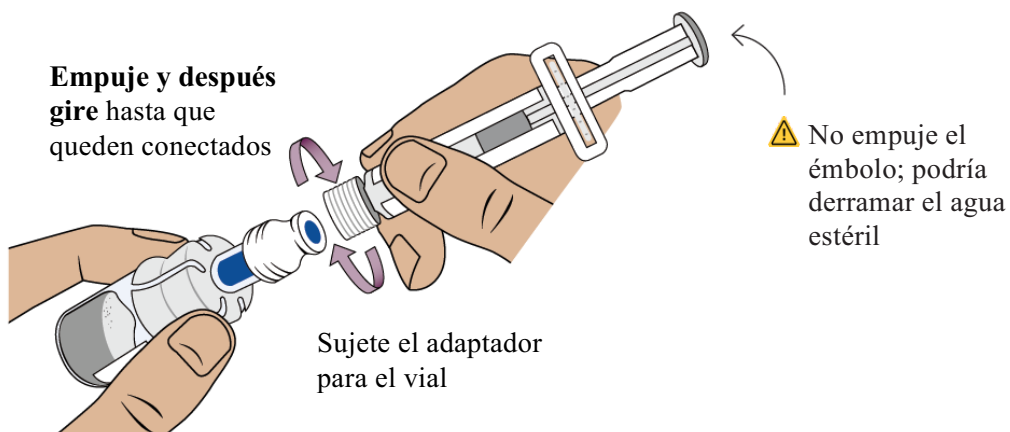
⚠ No empuje el émbolo; podría derramar el agua estéril

8 Conecte la jeringa precargada al adaptador para el vial

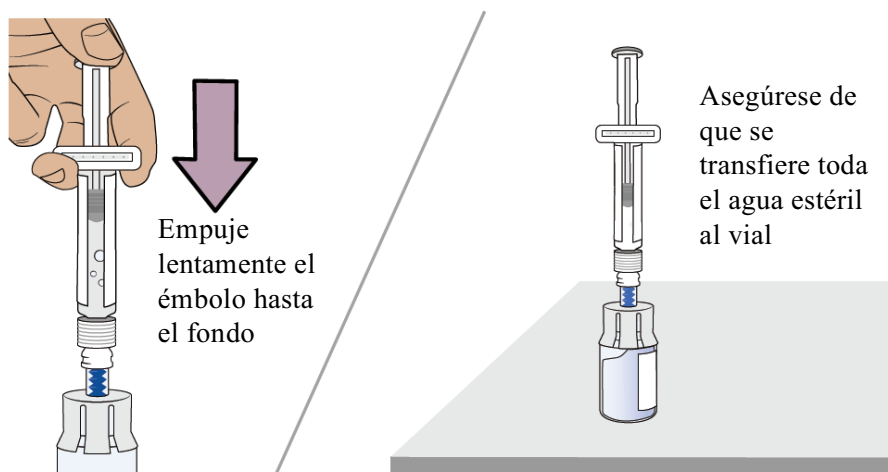
A continuación, coja el vial del medicamento con el adaptador para el vial acoplado.

Ajuste la punta de la jeringa precargada con el círculo azul del adaptador para el vial.

Empuje y gire la jeringa precargada sobre el adaptador para el vial hasta que no pueda girar más. Mientras lo gira, asegúrese de sujetar el adaptador para el vial.



9 Transfiera agua estéril de la jeringa precargada al vial



Empuje *lentamente* el émbolo hasta el fondo para transferir toda el agua estéril al vial (el émbolo se moverá hacia arriba; esto es normal).

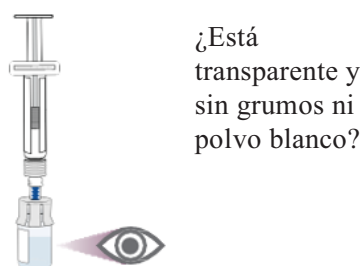
10 Remueva suavemente en círculos para mezclar el medicamento

Remueva
suavemente en
círculos

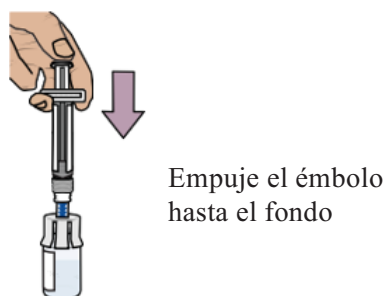


⚠ No agite enérgicamente el vial

Sujete la jeringa precargada y **remueva suavemente el vial con movimientos circulares** hasta que el polvo se haya disuelto por completo. Esto puede tardar hasta **2 minutos**. **No agite enérgicamente.**

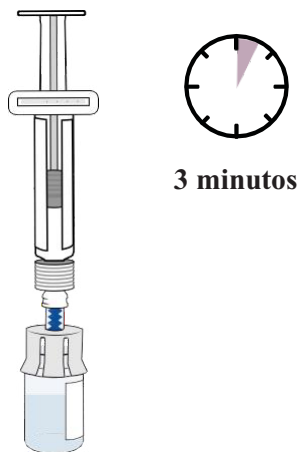


Si el medicamento está bien mezclado, debe quedar transparente. Si no es así, repita este paso hasta que quede transparente.



Empuje de nuevo **el émbolo** para asegurarse de que todo el líquido entre en el vial ya que algo de líquido puede haber vuelto a la jeringa (el émbolo se moverá hacia arriba; esto es normal).

11 Espere a que desaparezcan las burbujas



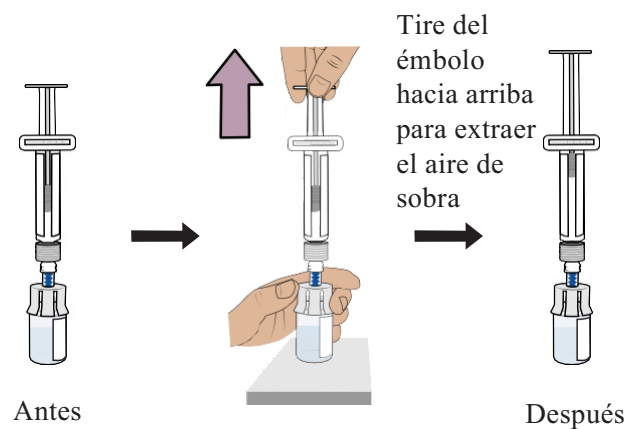
Deje el vial a un lado para que desaparezcan las burbujas.

Esto puede tardar hasta 3 minutos.

- ⚠ Antes de continuar, asegúrese de que el medicamento que contiene el vial:
- ✓ Es de transparente a opalescente y de incoloro a ligeramente amarillo parduzco.
 - ✓ No tiene grumos ni polvo.
 - ✓ No tiene burbujas grandes.

Es normal que se forme una ligera espuma (pequeñas burbujas) alrededor de los bordes del vial.

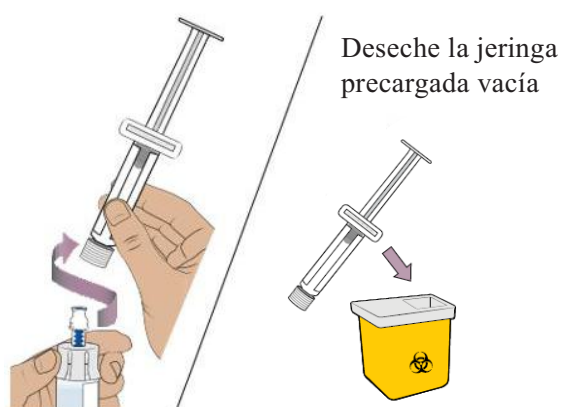
12 Prepare el vial extrayendo el aire de sobra



Con el vial orientado hacia arriba, **tire suavemente del émbolo hacia arriba** hasta la parte superior del cilindro, pero con cuidado de no sacar el émbolo de la jeringa.

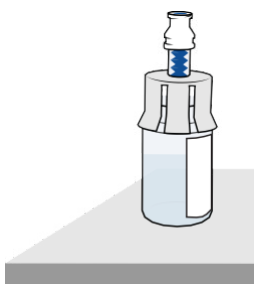
Información práctica: En este paso sólo se extrae el aire de sobra del vial para reducir la presión en el vial y evitar que el medicamento se derrame durante la extracción de la jeringa.

13 Retire la jeringa precargada del vial



Sujete el adaptador para el vial y desenrosque la jeringa del vial.

Deseche la jeringa en el recipiente para objetos punzocortantes.

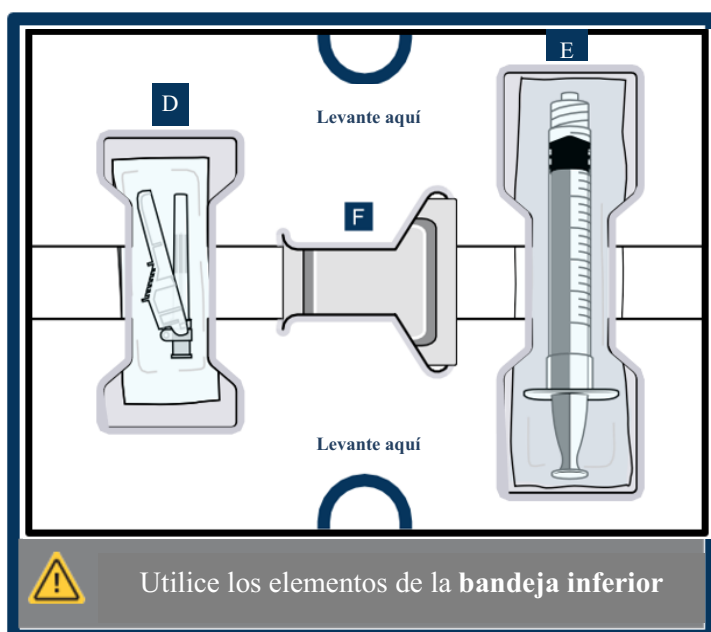


Debe tener un vial de medicamento preparado y listo para usarlo en los pasos siguientes.

Extraiga la dosis prescrita (Extraiga)

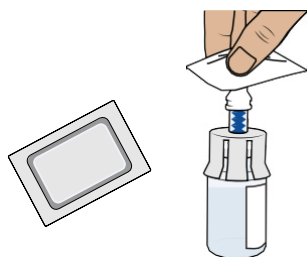
Para los próximos pasos necesitará:

- Vial de medicamento mezclado
- Elementos de la bandeja inferior



14 Limpie la parte superior del adaptador para el vial

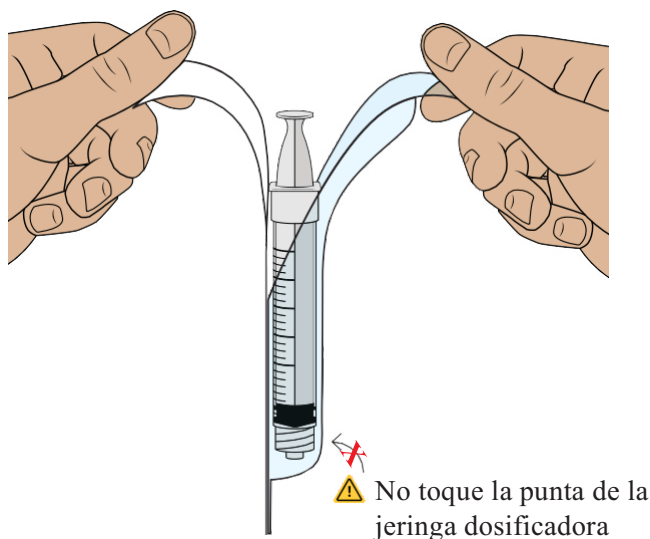
Con una nueva toallita empapada en alcohol de la bandeja inferior, limpie la parte superior del adaptador para el vial.



15 Saque la jeringa dosificadora vacía de su envase

Busque la jeringa dosificadora vacía en la bandeja inferior y sáquela de su envase.

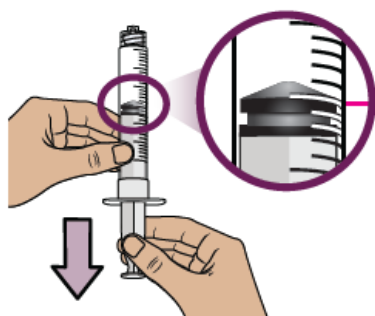
Utilizará esta jeringa dosificadora para medir el medicamento que necesita (de acuerdo con de la dosis que le hayan prescrito).



16 Introduzca aire en la jeringa dosificadora

⚠ Debe hacer esto para asegurarse de que la presión en el vial sea uniforme y de que reciba una dosis exacta.

Sujete la jeringa dosificadora en posición vertical y tire del émbolo hacia abajo para **introducir aire en la jeringa dosificadora. Deténgase cuando llegue a la cantidad en “ml” indicada en la receta.**



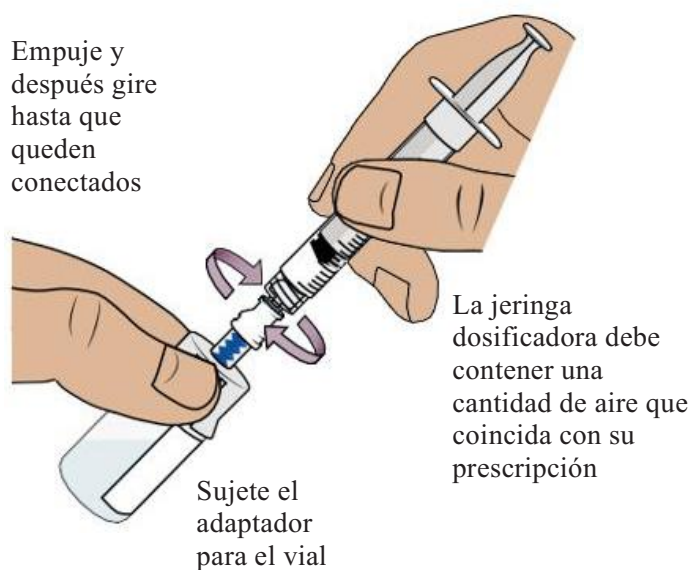
Borde superior del émbolo

Tire del émbolo hasta que el borde superior quede a la altura de la dosis prescrita

Información práctica: Cada línea de la jeringa dosificadora equivale a 0,1 ml.

17 Conecte la jeringa dosificadora al vial

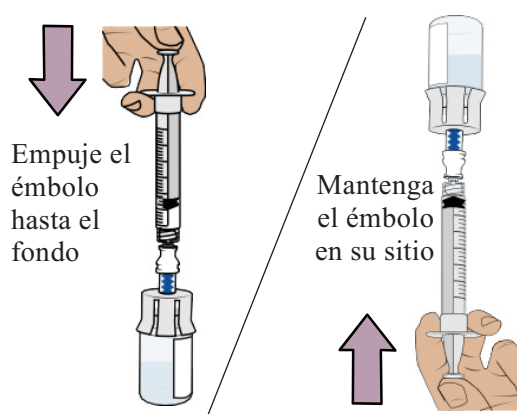
Mientras sujeta el adaptador para el vial, enrosque la jeringa dosificadora hasta que se detenga.



18 Introduzca aire en el vial y, a continuación, inviértalo

Empuje el émbolo hasta el fondo para transferir todo el aire en el vial.

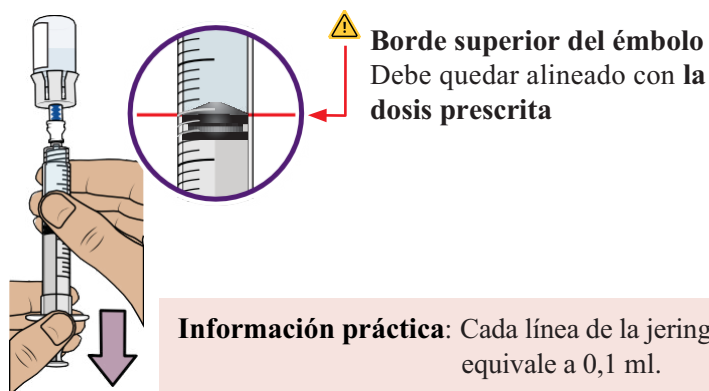
A continuación, **mantenga el émbolo en su sitio** con el pulgar e invierta el vial.



19 Tire del émbolo para extraer la dosis

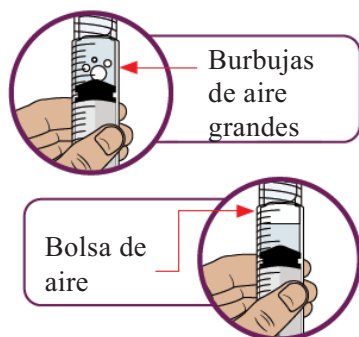
Con el vial y la jeringa dosificadora invertidos, **tire lentamente del émbolo hacia atrás.**

Deténgase cuando llegue a la **cantidad en “ml” indicada en la receta.**



20 Compruebe si hay burbujas y bolsas de aire

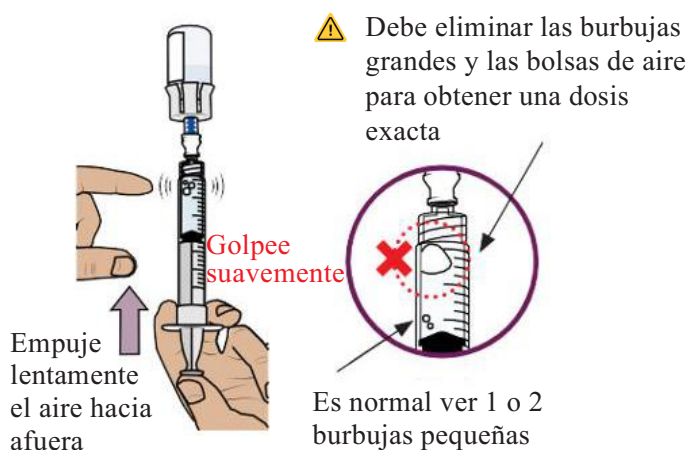
Compruebe si hay burbujas de aire grandes o una bolsa de aire en la jeringa. Eliminará el aire de sobra en los próximos pasos.



21 Extraiga las burbujas y las bolsas de aire

Si ve burbujas o una bolsa de aire, golpee suavemente el lateral de la jeringa dosificadora para desplazar el aire hacia la parte superior.

Empuje lentamente el émbolo hacia arriba para eliminar el aire de sobra.



22 Compare la cantidad con la dosis prescrita

Una vez extraído todo el aire de sobra, **compare la cantidad con la dosis prescrita**.

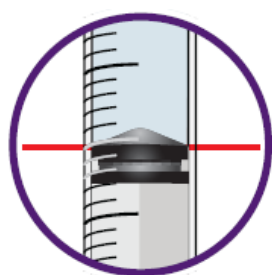
Si no tiene la cantidad prescrita en la jeringa, tire de nuevo *lentamente* del émbolo hacia atrás para extraer más medicamento.



Repita los pasos 19 a 21 hasta que alcance **la dosis prescrita** y no se observen burbujas grandes.

23 Confirme la dosis prescrita

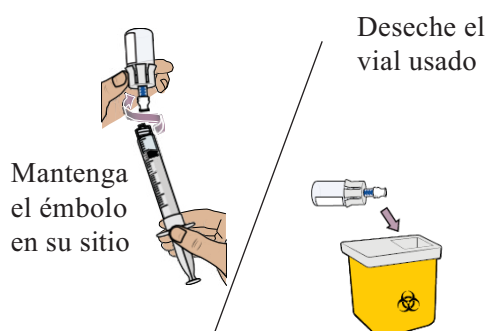
Antes de continuar, compruebe que tiene la dosis prescrita en la jeringa dosificadora.



El borde superior del émbolo debe quedar alineado con **la dosis prescrita**

⚠ Si la cantidad no coincide con la dosis prescrita, repita los pasos 19 a 22.

24 Quite la jeringa dosificadora del vial y déjela aparte



Mantenga el émbolo en su sitio

Deseche el vial usado

Mantenga el émbolo en su sitio con una mano. Con la otra mano, sujete el adaptador para el vial y desenrosque la jeringa dosificadora cargada del vial.

Deseche el vial en el recipiente para objetos punzocortantes.

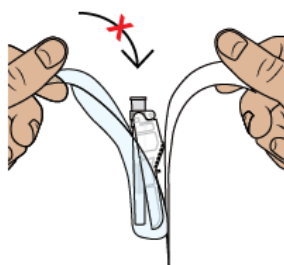


Coloque la jeringa dosificadora cargada sobre una superficie limpia y plana.

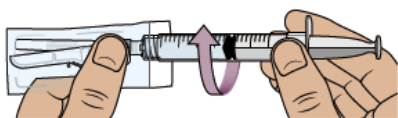
⚠ No toque la punta de la jeringa dosificadora ni deje que toque ninguna superficie.

25 Acople la aguja de inyección

⚠ No toque el cono de conexión de la aguja



Busque la aguja en la bandeja inferior y abra su envase.



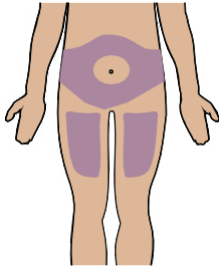
Con la aguja todavía en el envase, **agarre la base de la aguja y gírela sobre la jeringa dosificadora** hasta que se detenga. Quite el envase de la aguja.



Retire el protector de seguridad de la aguja en dirección a la jeringa en el ángulo indicado. Coloque la jeringa dosificadora sobre una superficie limpia y plana.

⚠ No destape la aguja

26 Elija y limpie el lugar de inyección



Elija un lugar de inyección en el abdomen o la parte superior del muslo. Si va a inyectarse en el abdomen, evite una zona de 5 cm alrededor del ombligo.

Elija un lugar diferente cada vez que se inyecte.

⚠ No se inyecte en piel dañada, dolorida, con hematomas o que tenga manchas rojas

⚠ No se inyecte a través de la ropa



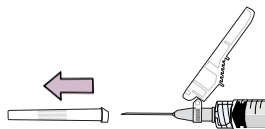
Limpie el lugar de inyección con una nueva toallita empapada en alcohol.

⚠ No vuelva a tocar el lugar de inyección limpio

Ya está listo para inyectarse el medicamento.

Inyecte el medicamento (Inyecte)

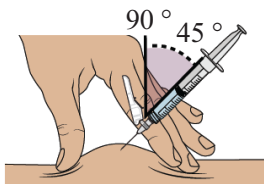
27 Inyecte el medicamento



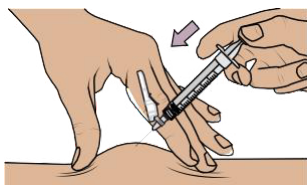
Retire la tapa de la aguja.

Deseche la tapa.

⚠ No toque el émbolo hasta que esté listo para inyectarse con el fin de no perder medicamento



Pellizque suavemente y **sostenga un pliegue de piel** donde vaya a inyectarse. Introduzca la aguja con un **movimiento similar al de un dardo en un ángulo de 45° a 90°**. Esto le ayudará a inyectarse directamente bajo la piel (inyección subcutánea).

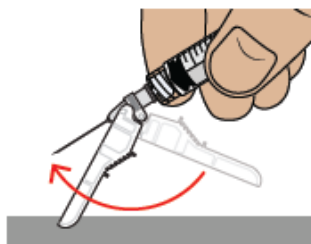


Empuje el émbolo hasta el fondo con una presión lenta y uniforme hasta que la jeringa dosificadora quede vacía. **Confirme que se ha inyectado todo el medicamento.** Ahora puede soltar el pliegue de piel

⚠ Mantenga los dedos alejados de la aguja en todo momento.



Mientras mantiene el émbolo presionado, **retire la aguja de la piel** en el mismo ángulo en que la haya introducido.



Para volver a aplicar el protector de seguridad, empuje el protector contra una superficie plana hasta que oiga un “clic” y vea que se cubre la aguja.



Deseche la jeringa dosificadora y los elementos usados en un recipiente para objetos punzocortantes.

⚠ No quite la aguja de la jeringa dosificadora

Cómo desechar Winrevair

Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente. Asegúrese de seguir la normativa local para la eliminación, ya que puede ser diferente de las recomendaciones generales que se indican a continuación

- Deseche los viales utilizados (incluido el líquido sobrante de Winrevair), las agujas, los tapones y tapas de viales y agujas y las jeringas utilizadas en un recipiente para objetos punzocortantes.
- No tire los viales de Winrevair, las jeringas ni las agujas a la basura doméstica.
- **No reutilice ninguno de los materiales suministrados.** Este producto es desechable y sólo debe utilizarse una vez.
- **Importante:** Mantenga siempre el recipiente para objetos punzocortantes fuera del alcance de los niños y de las mascotas.



Si no tiene un recipiente para objetos punzocortantes, puede utilizar un recipiente doméstico que:

- sea de plástico resistente,
- pueda cerrarse con una tapa hermética y resistente a los pinchazos, que impida que puedan asomar los objetos punzantes,
- se mantenga derecho y estable durante el uso,
- sea resistente a las fugas,
- esté etiquetado correctamente con una advertencia de que contiene residuos peligrosos.

Cuando el recipiente esté casi lleno, deberá seguir las normas locales sobre la forma correcta de desecharlo.

 No recicle el recipiente usado.

Preguntas frecuentes

¿Qué debo hacer si sangro por el lugar de inyección?

Ponga una torunda de algodón o apósito sobre la piel de inmediato y presione suavemente. Si la hemorragia no se detiene, llame inmediatamente a su médico o farmacéutico.

¿Dónde puedo encontrar la cantidad de medicamento que me han prescrito?

La cantidad de medicamento que le han prescrito en “ml” se encuentra en su receta. Consulte a su médico o farmacéutico si no puede encontrar la cantidad de medicamento que le han prescrito.

¿Qué debo hacer si me cae medicamento accidentalmente sobre la piel o la superficie de trabajo?

Lave bien la zona con agua y jabón de inmediato.

¿Qué debo hacer si no estoy seguro de haber administrado correctamente la dosis prescrita?
Llame a su médico o farmacéutico.

¿Qué debo hacer si el émbolo de la jeringa dosificadora se mueve automáticamente cuando intento extraer el medicamento del vial?

No se preocupe si el émbolo se mueve solo ligeramente al llenar la jeringa dosificadora con el medicamento.

Con una mano, **mantenga el émbolo en su sitio para evitar que se mueva.**

Con la otra mano, desenrosque el vial de la jeringa dosificadora. Una vez desenroscado, ya puede soltar el émbolo con seguridad.

Puede evitar este movimiento automático del émbolo introduciendo aire en el vial antes de llenar la jeringa dosificadora con el medicamento. Consulte los pasos 16 a 23 para obtener instrucciones detalladas.

¿Qué debo hacer si están dañadas o alteradas las partes que contiene el envase (por ejemplo, muestran un color anormal, están turbias o tienen partículas)?

No utilice las partes que contiene el envase si están dañadas o alteradas. Llame a su médico o farmacéutico para conseguir un nuevo envase.

¿Qué debo hacer si el medicamento no queda transparente después de mezclarlo y removerlo suavemente en círculos?

No utilice el medicamento si ha removido suavemente el vial del medicamento en círculos durante aproximadamente 2 minutos y lo ha dejado reposar otros 3 minutos, pero el vial permanece turbio o contiene grumos, polvo o partículas extrañas. Llame a su médico o farmacéutico para conseguir un nuevo envase.

¿Qué debo hacer si no sale el agua estéril de la jeringa precargada?

Compruebe que el adaptador para el vial está conectado al vial de forma segura. Si no es así, sujete el vial y presione firmemente el adaptador para el vial para asegurarse de que perfora el tapón de goma del vial.

¿Qué debo hacer si se me caen los componentes del envase?

No utilice los elementos que estén dañados. Si no está seguro, llame a su médico o farmacéutico para conseguir un nuevo envase.

¿Puedo usar un envase que ha estado fuera de la nevera?

Si el envase sin usar ha estado fuera de la nevera durante un periodo prolongado, consulte a su médico o farmacéutico antes de continuar.

¿Tengo que utilizar inmediatamente el medicamento mezclado?

Le recomendamos que se inyecte el medicamento inmediatamente después de mezclarlo, pero no más tarde de 4 horas después de mezclarlo. Si han pasado más de 4 horas, deseche el medicamento mezclado no utilizado. Si tiene alguna duda o no está seguro sobre el proceso, por favor, consulte a su médico o farmacéutico.

¿Cómo puedo obtener ayuda para preparar y administrar la inyección?

Si tiene alguna duda sobre la forma correcta de administrar Winrevair o necesita más información, puede llamar a su médico o farmacéutico.

Para obtener cualquier otra información sobre este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico o al representante local del titular de la autorización de comercialización. Encontrará los datos del representante local en el prospecto: Información para el paciente

Fecha de la última revisión de este folleto: {MM/AAAA}

Instrucciones de uso
Winrevair 45 mg polvo y disolvente para solución inyectable (envase de 2 viales)
Winrevair 60 mg polvo y disolvente para solución inyectable (envase de 2 viales)
sotatercept

IMPORTANTE: lea este folleto antes de usar el medicamento

Instrucciones de uso

Winrevair 45 mg polvo y disolvente para solución inyectable (envase de 2 viales)

Winrevair 60 mg polvo y disolvente para solución inyectable (envase de 2 viales)

Este folleto contiene instrucciones sobre cómo preparar e inyectar Winrevair polvo y disolvente para solución inyectable. El prospecto, también incluido en el envase, contiene toda la información importante para usted.

Dosis según el peso del paciente.

Exclusivamente para inyección subcutánea (SC) (inyección directamente bajo la piel)

Contenido de este folleto: (Importante)

Información importante para los profesionales sanitarios	3
Antes de empezar	4
Conozca las partes del envase	6
Información importante que debe conocer antes de la inyección.....	8
Cómo conservar el envase	9
Pasos previos	10
- Mezcle el medicamento en polvo con el líquido.....	12
- Combine el medicamento de los dos viales.....	24
- Extraiga la dosis prescrita	30
- Inyecte el medicamento.....	36
Cómo desechar Winrevair	38
Preguntas frecuentes.....	40

! Información importante para los profesionales sanitarios

El profesional sanitario enseñará paso a paso la correcta preparación y administración de Winrevair siguiendo este folleto de “Instrucciones de uso” y decidirá si el paciente o cuidador es capaz de preparar y administrar Winrevair de forma autónoma.

Asegúrese de que el paciente o cuidador puede hacer todo lo siguiente correctamente:

1. Reconstituir el medicamento
2. Combinar el medicamento de los dos viales
3. Medir la cantidad correcta del medicamento según la prescripción del paciente
4. Elegir y preparar un lugar de inyección adecuado
5. Inyectar el medicamento por vía subcutánea

Antes de empezar

Lea este folleto

Lea estas instrucciones de principio a fin antes de que use Winrevair por primera vez y antes de cada administración, la información puede haberse actualizado.

Empiece con su médico o enfermero

No utilice Winrevair hasta que su médico o enfermero le haya enseñado a usted o a su cuidador la forma correcta de prepararlo e inyectarlo. Su médico o enfermero le deben enseñar a inyectarse Winrevair antes de que usted se lo pueda administrar por primera vez.

¿Preguntas?

Si tiene alguna duda sobre la forma correcta de administrar Winrevair o necesita más información, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.



¿Cómo usar este producto?

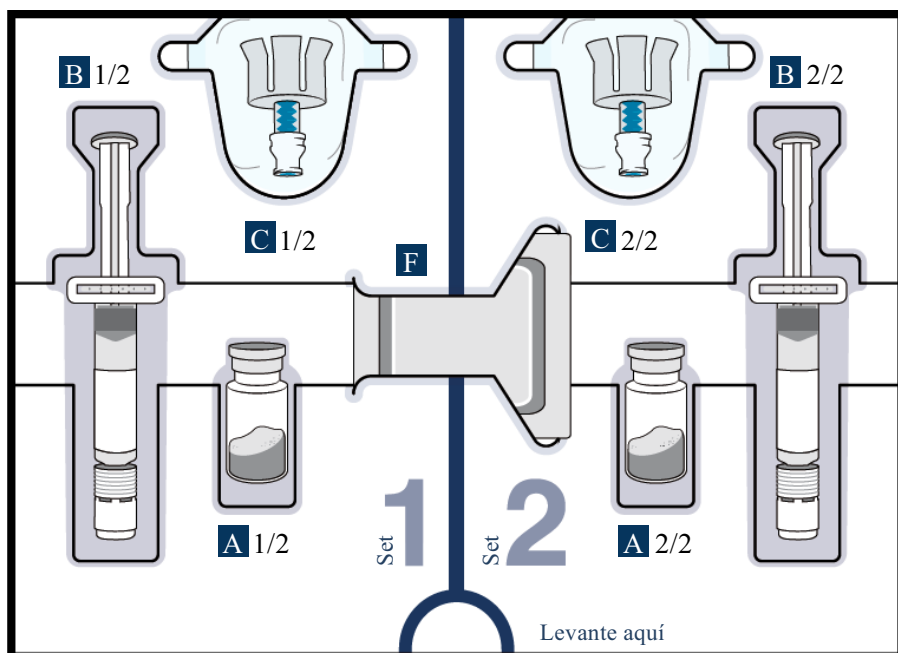
Antes de inyectarse, asegúrese de leer todas las instrucciones de este folleto para obtener la dosis correcta del medicamento.

- **Mezcle** el medicamento en el vial 1
- **Mezcle** el medicamento en el vial 2
- **Combine** el medicamento de los dos viales
- **Extraiga** la dosis prescrita del vial 2
- Ya está listo para **inyectarse** el medicamento

En las páginas siguientes encontrará instrucciones paso a paso.

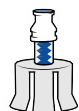
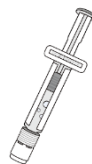
Conozca las partes del envase

Bandeja superior: se utiliza para **mezclar** el medicamento

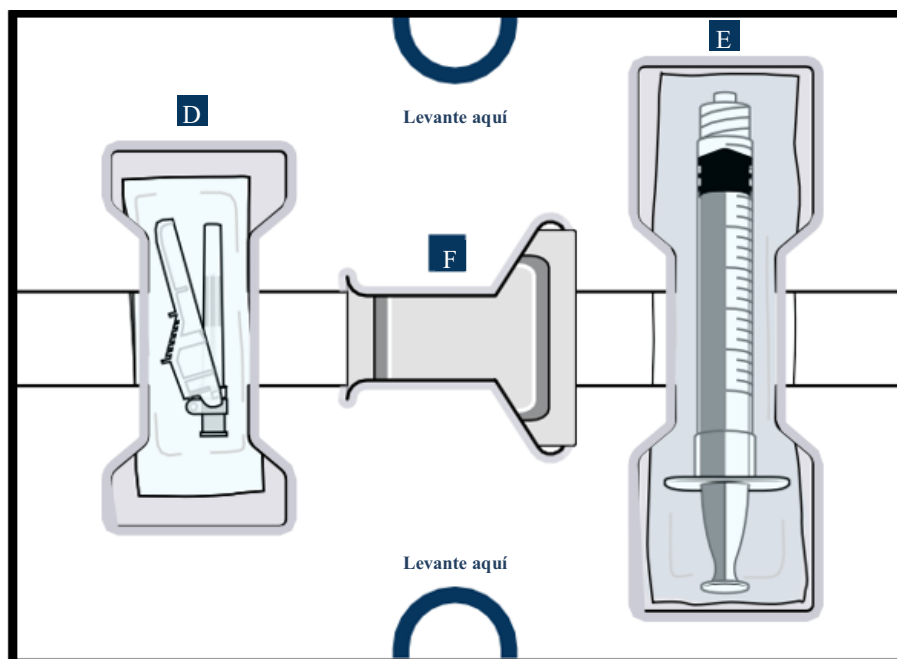


A - 2 Viales de Winrevair medicamento en polvo

Medicamento en polvo



Bandeja inferior: se utiliza para **inyectar** el medicamento



D 1 Aguja para la inyección



E 1 Jeringa dosificadora vacía para medir, extraer e inyectar el medicamento



F - 8 Toallitas empapadas en alcohol (4 en cada bandeja)

Información importante que debe conocer antes de la inyección

- Debe mezclar este medicamento antes de utilizarlo. Asegúrese de que el medicamento en polvo que contiene el vial se encuentre totalmente disuelto al inyectarlo.
- **Compruebe la dosis prescrita (cantidad en “ml”) cada vez que utilice el medicamento. La dosis prescrita puede cambiar.**
- Utilice únicamente los materiales suministrados en el envase para preparar la dosis prescrita.
- No abra el envase ni mezcle el medicamento hasta que esté listo para usarlo.
- **No reutilice ninguno de los materiales suministrados.** Después de la inyección, deseche el medicamento no utilizado y los materiales suministrados usados de acuerdo con la normativa local. Ver más información en las páginas 38-39.

Cómo conservar el envase

- Conserve el envase completo en la nevera, pero no lo congele.
- Mantenga el medicamento y los materiales suministrados dentro del envase y protegidos de la luz.
- Mantenga el envase fuera de la vista y del alcance de los niños y de las mascotas.

Pasos previos

Cualquier paciente o cuidador que vaya a preparar e inyectar Winrevair primero debe recibir formación y ser considerado, por un profesional sanitario, capaz de administrar de forma autónoma Winrevair.

1 Compruebe el medicamento Winrevair y la fecha de caducidad

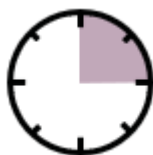
Saque el envase de Winrevair de la nevera.

- ✓ **Compruebe la fecha de caducidad y busque cualquier signo de daño** en el envase o en los materiales suministrados.
 - ⚠ No lo utilice si está caducado o está dañado. Consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico para conseguir un nuevo envase.
- ✓ **Compruebe que tiene el medicamento** que le ha prescrito su médico.

2 Deje que el envase alcance la temperatura ambiente, reúna los materiales suministrados y lávese las manos

Espere 15 minutos para dejar que el envase alcance la temperatura ambiente.

La inyección es más dolorosa si el medicamento está frío.



15 minutos

Junto con el envase, reúna los siguientes elementos y busque una superficie limpia y plana para preparar e inyectar la dosis.

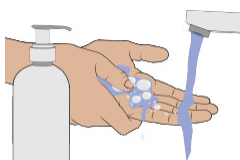


Recipiente para
objetos
punzocortantes



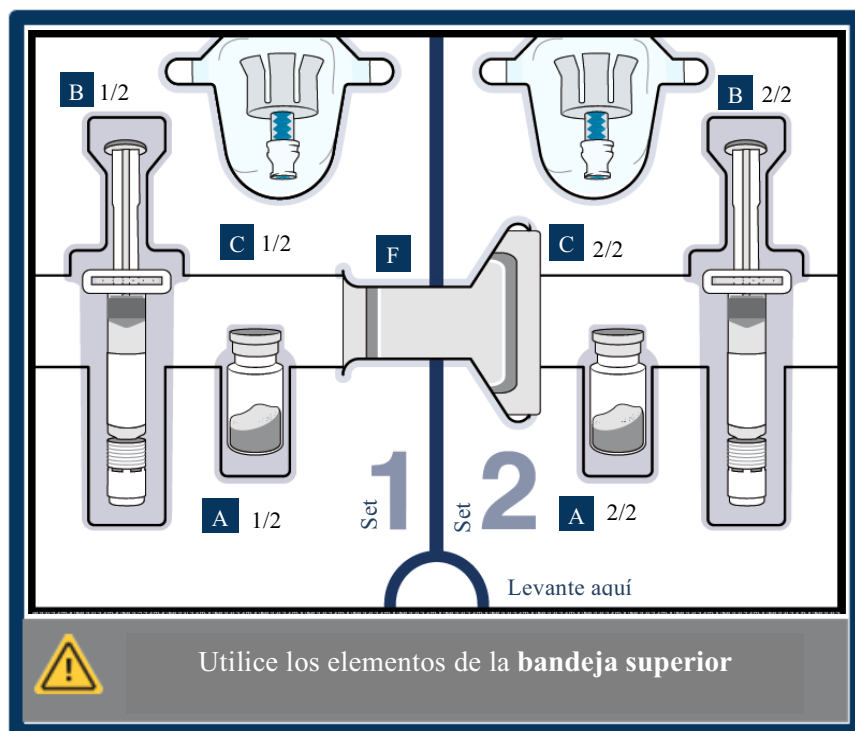
Gasa, torunda
de algodón o
apósito

Lávese las manos con agua y jabón.

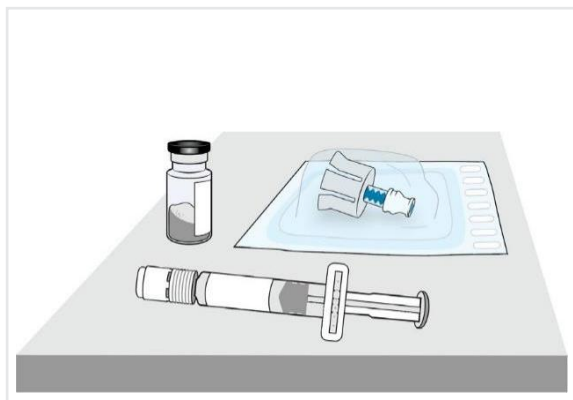


Mezcle el medicamento en polvo con el líquido (Mezcle)

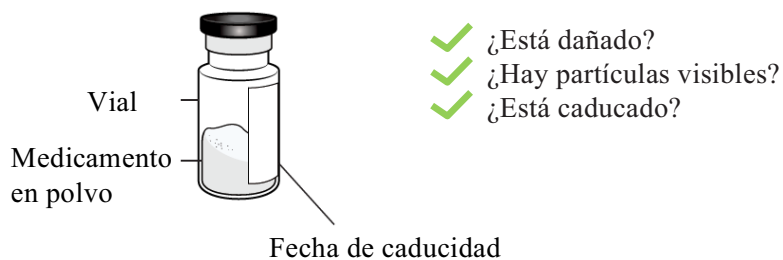
Comience con la bandeja superior



3 Saque del envase el vial 1, la jeringa precargada 1 y el adaptador para el vial 1



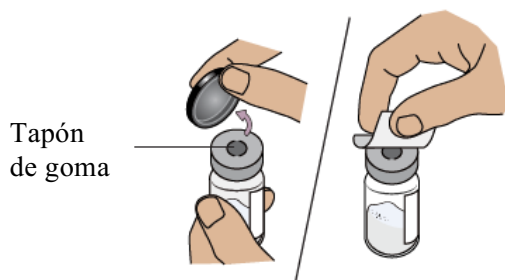
4a Compruebe el vial y el medicamento



Compruebe la etiqueta del vial para **confirmar que el medicamento no está caducado**. Inspeccione visualmente el medicamento en polvo. Debe ser de color blanco a blanquecino y su aspecto puede ser el de una torta entera o deshecha.

⚠ No lo utilice si está caducado, dañado o puede ver partículas en él

4b Quite la tapa de plástico y limpie el vial

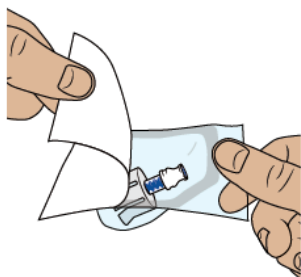


Quite la tapa de plástico y **limpie el tapón de goma de la parte superior del vial** con una toallita empapada en alcohol.

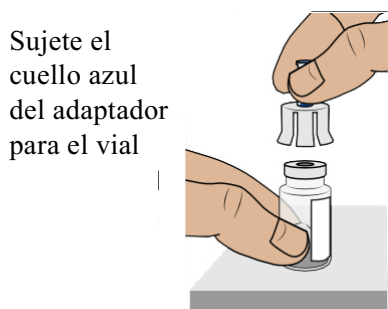
- ⚠ No lo utilice si falta la tapa del vial
- ⚠ No toque el tapón de goma limpio

Deje el vial a un lado sobre una superficie limpia y plana.

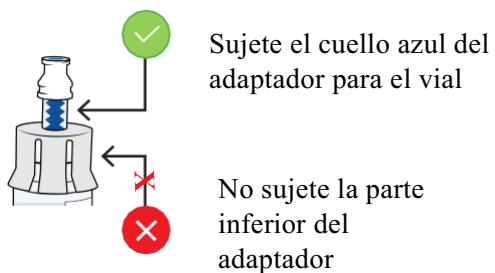
5a Ajuste el adaptador para el vial con el vial



Abra el envase del adaptador para el vial y sáquelo de su envase.



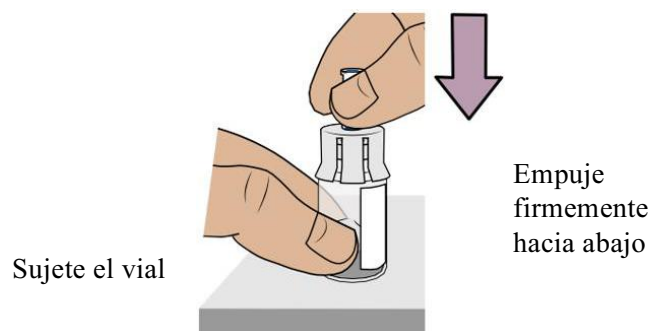
Para acoplar el adaptador para el vial:



Sujete el cuello azul del adaptador y ajuste el adaptador para el vial con la parte superior del vial.

⚠ No toque el interior del adaptador para el vial para mantenerlo limpio y evitar objetos punzantes

5b Conecte el adaptador para el vial al propio vial



Sujete el vial con una mano. **Empuje el adaptador para el vial firmemente hacia abajo** para que encaje en su sitio (puede notar cierta resistencia).

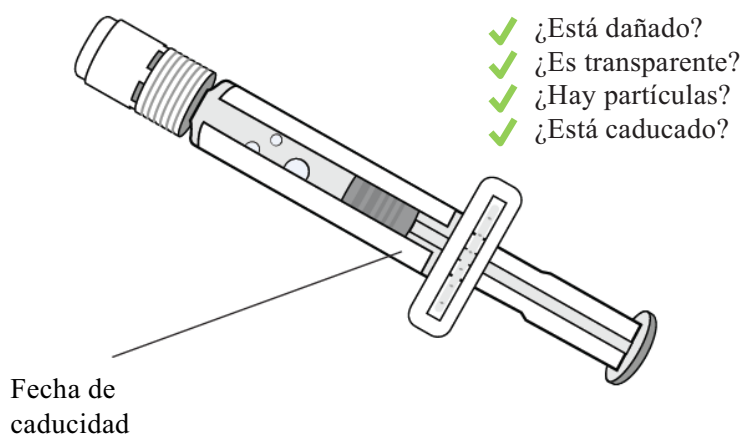
5c Limpie el adaptador para el vial



Limpie la parte superior del adaptador para el vial con una toallita empapada en alcohol.

6 Compruebe la jeringa precargada

Confirme que el producto no está caducado. Inspeccione visualmente que el agua estéril que contiene la jeringa precargada es transparente.

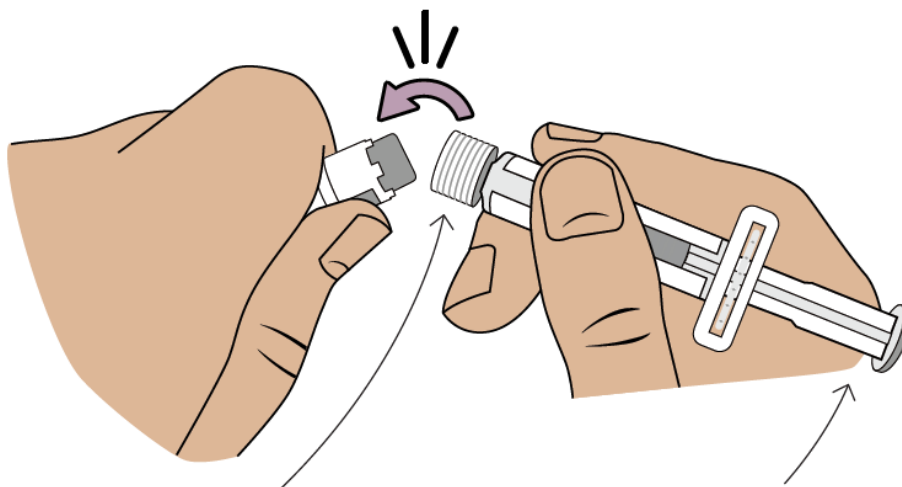


⚠ No la utilice si observa grumos, partículas, cambios de color o si el producto está caducado.

7 Rompa y retire la tapa blanca de la jeringa precargada

Rompa y retire la tapa de la jeringa precargada por la perforación.

¡Rómpala!



⚠ No toque la punta de la jeringa precargada

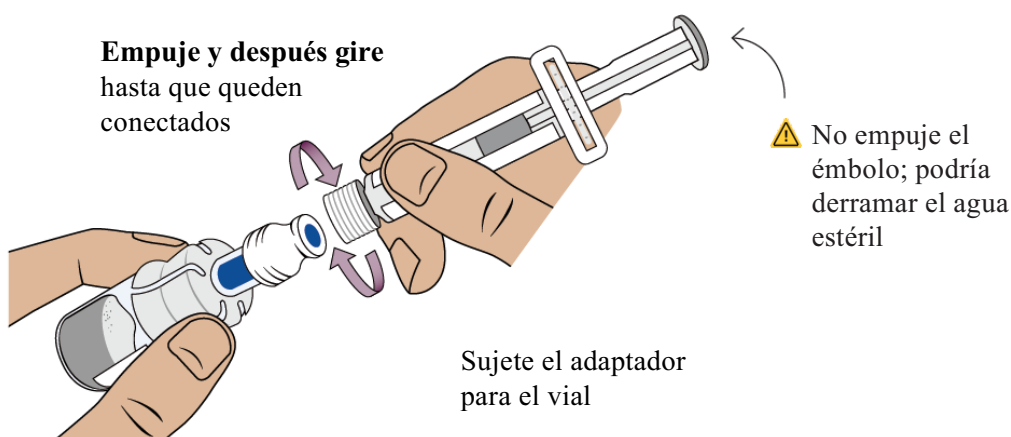
⚠ No empuje el émbolo; podría derramar el agua estéril

8 Conecte la jeringa precargada al adaptador para el vial

A continuación, coja el vial del medicamento con el adaptador para el vial acoplado.

Ajuste la punta de la jeringa precargada con el círculo azul del adaptador para el vial.

Empuje y gire la jeringa precargada sobre el adaptador para el vial hasta que no pueda girar más. Mientras lo gira, asegúrese de sujetar el adaptador para el vial.

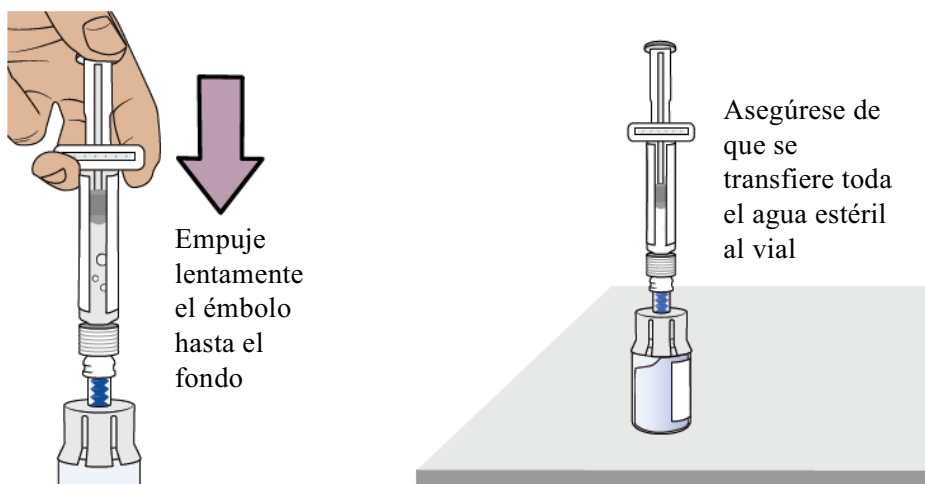


Empuje y después gire
hasta que queden
conectados

⚠ No empuje el
émbolo; podría
derramar el agua
estéril

Sujete el adaptador
para el vial

9 Transfiera agua estéril de la jeringa precargada al vial



Empuje *lentamente* el émbolo hasta el fondo para transferir toda el agua estéril al vial (el émbolo se moverá hacia arriba; esto es normal).

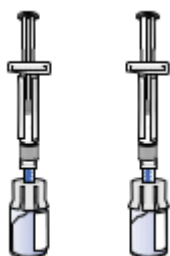
Deje la jeringa precargada conectada al vial sobre una superficie plana.

10 Prepare el vial 2, la jeringa precargada 2 y el adaptador para el vial 2

Saque del envase el vial 2, la jeringa precargada 2 y el adaptador para el vial 2.

⚠ Importante:

Vuelva a la página 13 y repita los pasos 4 a 9 para preparar el vial 2.



Vial 1 Vial 2

Deténgase y compruebe si tiene el vial 1 y el vial 2 preparados.

Debe tener los dos viales preparados antes de pasar al paso 11.

11 Remueva suavemente en círculos para mezclar el medicamento



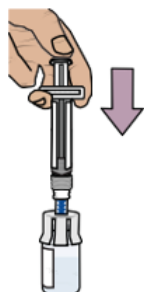
⚠ No agite enérgicamente los viales.

Sujete una jeringa precargada con cada mano y **remueva suavemente los dos viales con movimientos circulares** hasta que el polvo se haya disuelto por completo. Esto puede tardar hasta **2 minutos**. **No agite enérgicamente.**



¿Está
transparente y
sin grumos ni
polvo blanco?

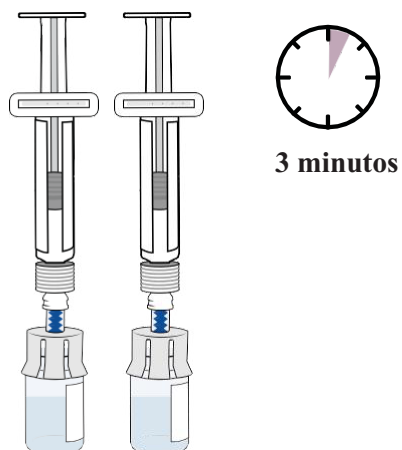
Si el medicamento está bien mezclado, debe quedar transparente. Si no es así, repita este paso hasta que quede transparente.



Empuje el émbolo
hasta el fondo

Para cada vial, **empuje** de nuevo **el émbolo** para asegurarse de que todo el líquido entre en el vial ya que algo de líquido puede haber vuelto a la jeringa (el émbolo se moverá hacia arriba; esto es normal).

12 Espere a que desaparezcan las burbujas



Deje los dos viales a un lado para que desaparezcan las burbujas.

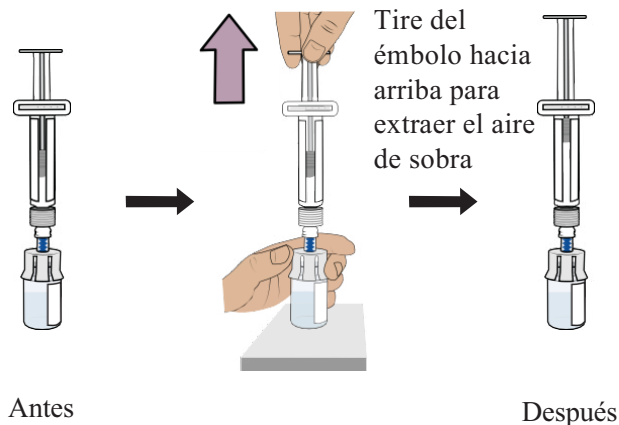
Esto puede tardar hasta 3 minutos.

⚠ Antes de continuar, asegúrese de que el medicamento que contiene el vial:

- ✓ Es de transparente a opalescente y de incoloro a ligeramente amarillo parduzco.
- ✓ No tiene grumos ni polvo.
- ✓ No tiene burbujas grandes.

Es normal que se forme una ligera espuma (pequeñas burbujas) alrededor de los bordes del vial.

13 Prepare el vial extrayendo el aire de sobra

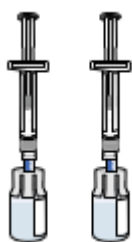


Empiece con cualquiera de los viales. Con el vial orientado hacia arriba, **tire suavemente del émbolo hacia arriba** hasta la parte superior del cilindro, pero con cuidado de no sacar el émbolo de la jeringa.

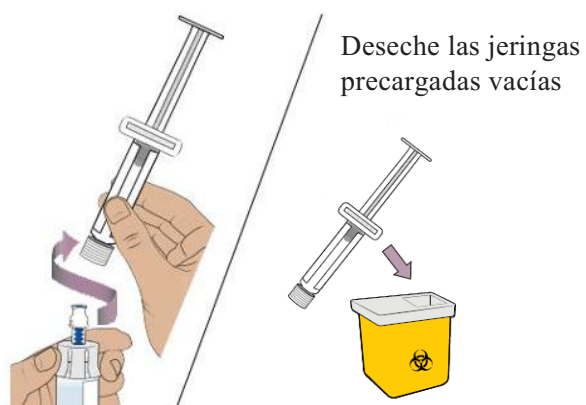
Información práctica: En este paso sólo se extrae el aire de sobra del vial para reducir la presión en el vial y evitar que el medicamento se derrame durante la extracción de la jeringa.

Importante:

⚠ Realice este paso con **los dos** viales. Deténgase y compruebe que tiene **ambos** viales preparados antes de continuar.

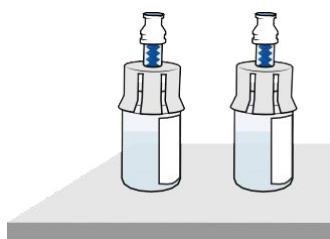


14 Retire la jeringa precargada del vial



Sujete los adaptadores de los viales y desenrosque **las dos** jeringas de los viales.

Deseche **ambas** jeringas en el recipiente para objetos punzocortantes.

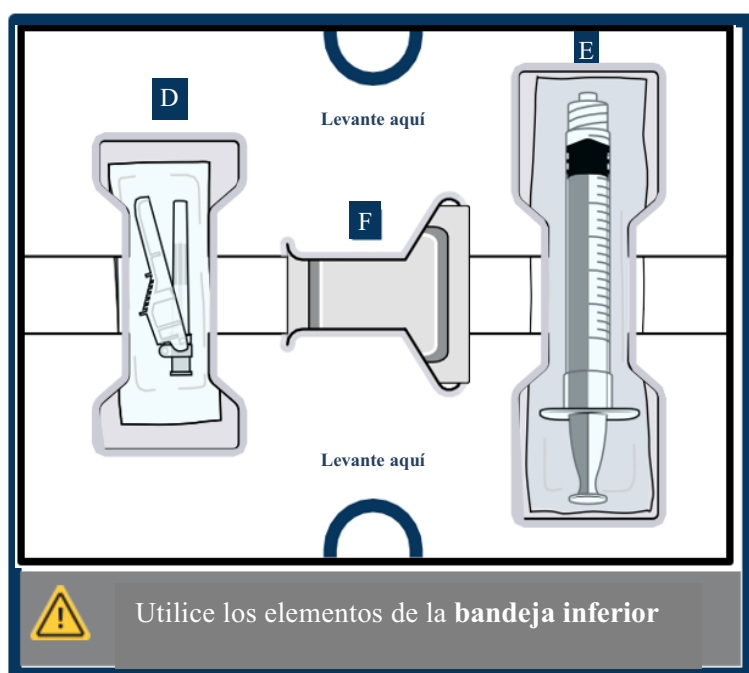


Debe tener los dos viales del medicamento preparados y listos para combinarlos en los pasos siguientes.

Combine el medicamento de ambos viales (Combine)

Para los próximos pasos necesitará:

- Vial 1 y vial 2 mezclados.
- Elementos de la bandeja inferior.



15 Limpie la parte superior de ambos adaptadores para los viales

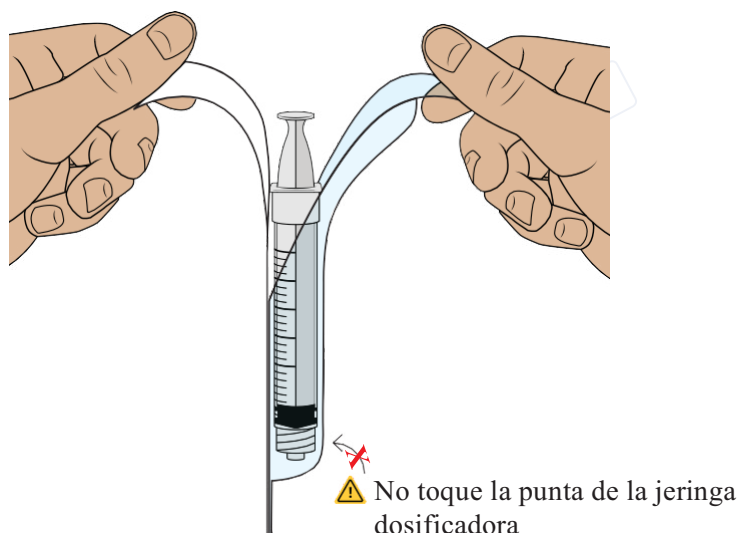
Con dos nuevas toallitas empapadas en alcohol de la bandeja inferior, limpie la parte superior de los adaptadores para los viales.



16 Saque la jeringa dosificadora vacía de su envase

Busque la jeringa dosificadora vacía en la bandeja inferior y sáquela de su envase.

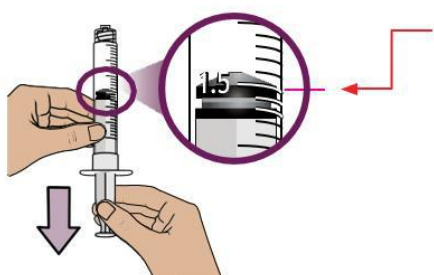
Utilizará esta jeringa dosificadora para medir el medicamento que necesita (de acuerdo con de la dosis que le hayan prescrito).



17 Introduzca aire en la jeringa dosificadora

⚠ Debe hacer esto para asegurarse de que la presión en el vial sea uniforme y de que reciba una dosis exacta.

Sujete la jeringa dosificadora en posición vertical y tire del émbolo hacia abajo para introducir 1,5 ml de aire.



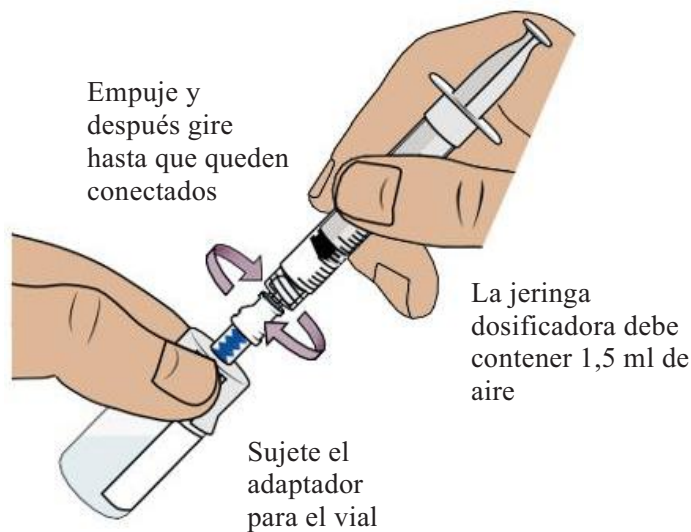
Borde superior del émbolo

Tire del émbolo hasta que el borde superior quede a la altura de 1,5 ml.

Información práctica: Cada línea de la jeringa dosificadora equivale a 0,1 ml.

18 Conecte la jeringa dosificadora a uno de los viales

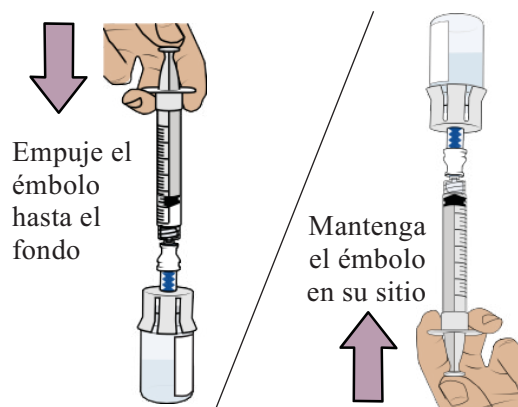
Mientras sujeta el adaptador para el vial, enrosque la jeringa dosificadora hasta que se detenga.



19 Introduzca aire en el vial y, a continuación, inviértalo

Empuje el émbolo hasta el fondo para transferir todo el aire en el vial.

A continuación, **mantenga el émbolo en su sitio** con el pulgar e invierta el vial.

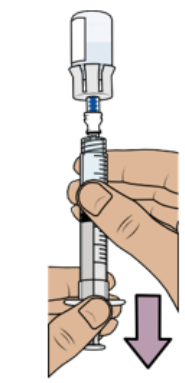


20 Vacíe todo el medicamento del primer vial

Tire lentamente del émbolo hacia atrás. **Deténgase al llegar a 1,5 ml.**

Esto garantizará que todo el medicamento del vial se encuentre en la jeringa dosificadora.

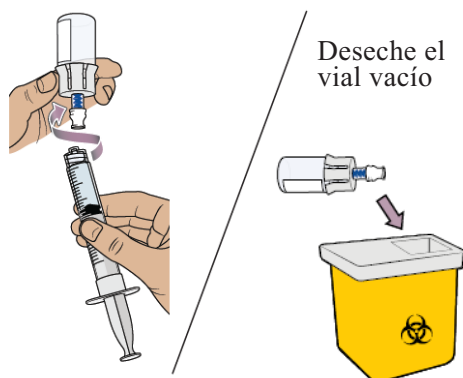
- ⚠ No tire del émbolo más allá de 1,5 ml. **Deténgase al llegar a 1,5 ml.**
- ⚠ Tenga cuidado de no sacar el émbolo de la jeringa dosificadora.



21 Quite el primer vial de la jeringa dosificadora

Sujete el adaptador para el vial y desenrosque la jeringa dosificadora cargada del vial.

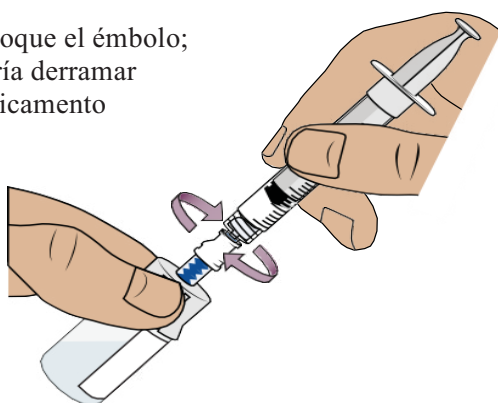
Deseche el vial **vacío** en el recipiente para objetos punzocortantes.



22 Conecte la jeringa dosificadora al segundo vial

Mientras sujeta el adaptador del segundo vial, enrosque la jeringa dosificadora parcialmente cargada en el adaptador para el vial hasta que se detenga.

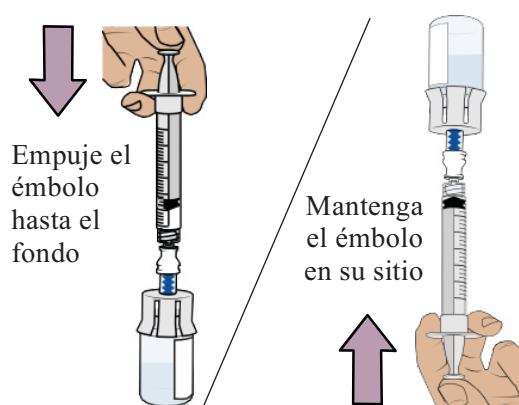
⚠ No toque el émbolo;
podría derramar
medicamento



23 Introduzca todo el medicamento en el segundo vial y, a continuación, inviértalo

Empuje el émbolo *lentamente* hasta el fondo para transferir **todo el medicamento al vial** para asegurar la exactitud en la dosis. Esto combina el medicamento de los dos viales.

A continuación, **mantenga el émbolo en su sitio** con el pulgar e invierta el vial.

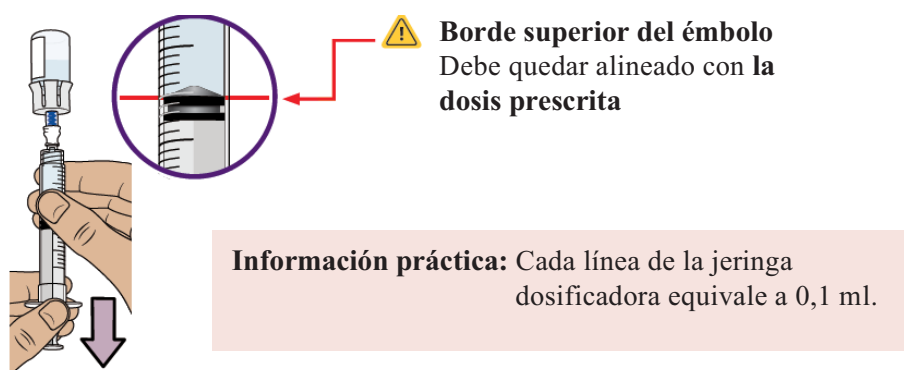


Extraiga la dosis prescrita (Extraiga)

24 Tire del émbolo para extraer la dosis

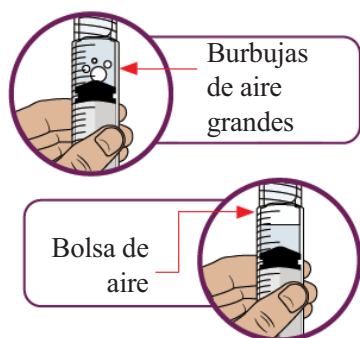
Con el vial y la jeringa dosificadora invertidos, **tire lentamente del émbolo hacia atrás.**

Deténgase cuando llegue a la **cantidad en “ml” indicada en la receta.**



25 Compruebe si hay burbujas y bolsas de aire

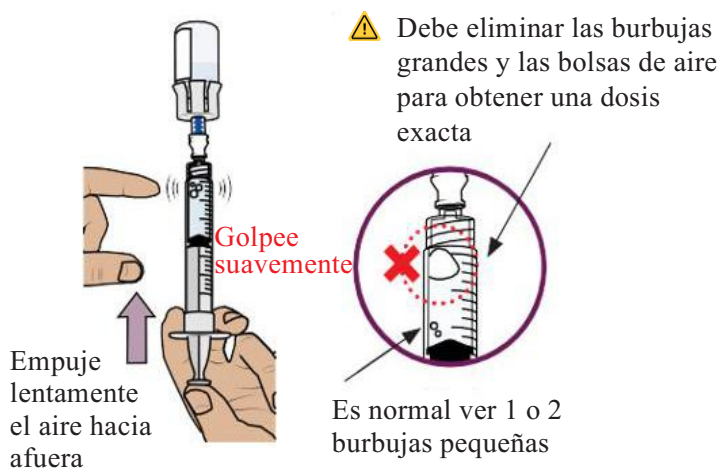
Compruebe si hay burbujas de aire grandes o una bolsa de aire en la jeringa. Eliminará el aire de sobra en los próximos pasos.



26 Extraiga las burbujas y las bolsas de aire

Si ve burbujas o una bolsa de aire, golpee suavemente el lateral de la jeringa dosificadora para desplazar el aire hacia la parte superior.

Empuje *lentamente* el émbolo hacia arriba para eliminar el aire de sobra.



27 Compare la cantidad con la dosis prescrita

Una vez extraído todo el aire de sobra, **compare la cantidad con la dosis prescrita**.

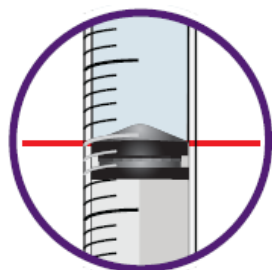
Si no tiene la cantidad prescrita en la jeringa, tire de nuevo *lentamente* del émbolo hacia atrás para extraer más medicamento.



Repita los pasos 24 a 26 hasta que alcance **la dosis prescrita** y no se observen burbujas grandes.

28 Confirme la dosis prescrita

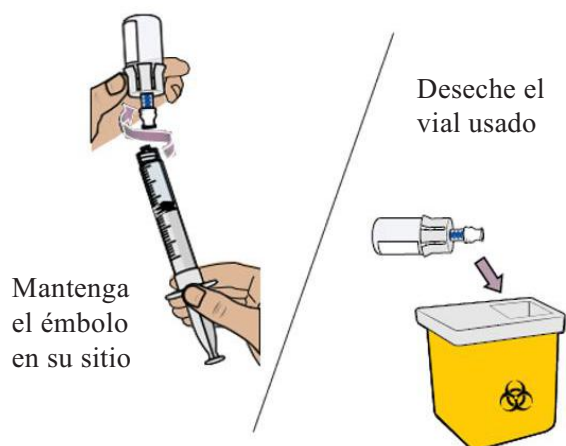
Antes de continuar, compruebe que tiene la dosis prescrita en la jeringa dosificadora.



El borde superior del émbolo debe quedar alineado con **la dosis prescrita**

⚠ Si la cantidad no coincide con la dosis prescrita, repita los pasos 24 a 27.

29 Quite la jeringa dosificadora del vial y déjela aparte



Mantenga el émbolo en su sitio con una mano. Con la otra mano, sujete el adaptador para el vial y desenrosque la jeringa dosificadora cargada del vial.

Deseche el vial en el recipiente para objetos punzocortantes.

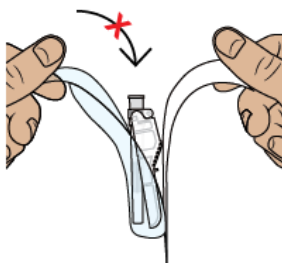


Coloque la jeringa dosificadora cargada sobre una superficie limpia y plana.

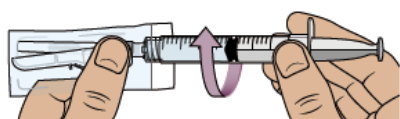
⚠ No toque la punta de la jeringa dosificadora ni deje que toque ninguna superficie.

30 Acople la aguja de inyección

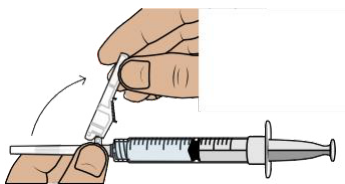
⚠ No toque el cono de conexión de la aguja.



Busque la aguja en la bandeja inferior y abra su envase.



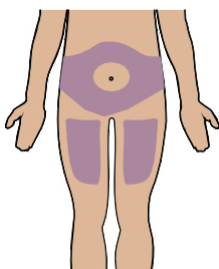
Con la aguja todavía en el envase, **agarrar la base de la aguja y gírela sobre la jeringa dosificadora** hasta que se detenga. Quite el envase de la aguja.



Retire el protector de seguridad de la aguja en dirección a la jeringa en el ángulo indicado. Coloque la jeringa dosificadora sobre una superficie limpia y plana.

⚠ No destape la aguja.

31 Elija y limpie el lugar de inyección



Elija un lugar de inyección en el abdomen o la parte superior del muslo. Si va a inyectarse en el abdomen, evite una zona de 5 cm alrededor del ombligo.

Elija un lugar diferente cada vez que se inyecte.

⚠ No se inyecte en piel dañada, dolorida, con hematomas o que tenga manchas rojas.

⚠ No se inyecte a través de la ropa.



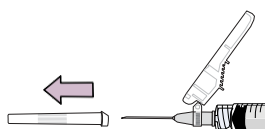
Limpie el lugar de inyección con una nueva toallita empapada en alcohol.

⚠ No vuelva a tocar el lugar de inyección limpio.

Ya está listo para inyectarse el medicamento.

Inyecte el medicamento

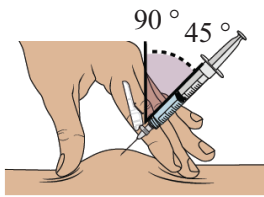
32 Inyecte el medicamento **(Inyecte)**



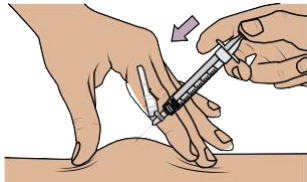
Retire la tapa de la aguja.

Deseche la tapa.

⚠ No toque el émbolo hasta que esté listo para inyectarse con el fin de no perder medicamento

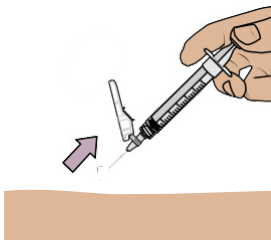


Pellizque suavemente y **sostenga un pliegue de piel** donde vaya a inyectarse. Introduzca la aguja con un **movimiento similar al de un dardo en un ángulo de 45° a 90°**. Esto le ayudará a inyectarse directamente bajo la piel (inyección subcutánea).

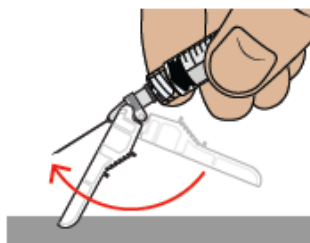


Empuje el émbolo hasta el fondo con una presión lenta y uniforme hasta que la jeringa dosificadora quede vacía. **Confirme que se ha inyectado todo el medicamento.** Ahora puede soltar el pliegue de piel.

⚠ Mantenga los dedos alejados de la aguja en todo momento.



Mientras mantiene el émbolo presionado, **retire la aguja de la piel** en el mismo ángulo en que la haya introducido.



Para volver a aplicar el protector de seguridad, empuje el protector contra una superficie plana hasta que oiga un “clic” y vea que se cubre la aguja.



Deseche la jeringa dosificadora y los elementos usados en un recipiente para objetos punzocortantes.

⚠ No quite la aguja de la jeringa dosificadora

Cómo desechar Winrevair

Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente. Asegúrese de seguir la normativa local para la eliminación, ya que puede ser diferente de las recomendaciones generales que se indican a continuación

- Deseche los viales utilizados (incluido el líquido sobrante de Winrevair), las agujas, los tapones y tapas de viales y agujas y las jeringas utilizadas en un recipiente para objetos punzocortantes.
- No tire los viales de Winrevair, las jeringas ni las agujas a la basura doméstica.
- **No reutilice ninguno de los materiales suministrados.** Este producto es desechable y sólo debe utilizarse una vez.
- **Importante:** Mantenga siempre el recipiente para objetos punzocortantes fuera del alcance de los niños y de las mascotas.



Si no tiene un recipiente para objetos punzocortantes, puede utilizar un recipiente doméstico que:

- sea de plástico resistente,
- pueda cerrarse con una tapa hermética y resistente a los pinchazos, que impida que puedan asomar los objetos punzantes,
- se mantenga derecho y estable durante el uso,
- sea resistente a las fugas,
- esté etiquetado correctamente con una advertencia de que contiene residuos peligrosos

Cuando el recipiente esté casi lleno, deberá seguir las normas locales sobre la forma correcta de desecharlo.

 No recicle el recipiente usado.

Preguntas frecuentes

¿Qué debo hacer si sangro por el lugar de inyección?

Ponga una torunda de algodón o apósito sobre la piel de inmediato y presione suavemente. Si la hemorragia no se detiene, llame inmediatamente a su médico o farmacéutico.

¿Dónde puedo encontrar la cantidad de medicamento que me han prescrito?

La cantidad de medicamento que le han prescrito en “ml” se encuentra en su receta. Consulte a su médico o farmacéutico si no puede encontrar la cantidad de medicamento que le han prescrito.

¿Qué debo hacer si me cae medicamento accidentalmente sobre la piel o la superficie de trabajo?

Lave bien la zona con agua y jabón de inmediato.

¿Qué debo hacer si no estoy seguro de haber administrado correctamente la dosis prescrita?

Llame a su médico o farmacéutico.

¿Qué debo hacer si el émbolo de la jeringa dosificadora se mueve automáticamente cuando intento extraer el medicamento del vial?

No se preocupe si el émbolo se mueve solo ligeramente al llenar la jeringa dosificadora con el medicamento.

Con una mano, **mantenga el émbolo en su sitio para evitar que se mueva.**

Con la otra mano, desenrosque el vial de la jeringa dosificadora. Una vez desenroscado, ya puede soltar el émbolo con seguridad.

Puede evitar este movimiento automático del émbolo introduciendo aire en el vial antes de llenar la jeringa dosificadora con el medicamento. Consulte los pasos 17 a 28 para obtener instrucciones detalladas.

¿Qué debo hacer si están dañadas o alteradas las partes que contiene el envase (por ejemplo, muestran un color anormal, están turbias o tienen partículas)?

No utilice las partes que contiene el envase si están dañadas o alteradas. Llame a su médico o farmacéutico para conseguir un nuevo envase.

¿Qué debo hacer si el medicamento no queda transparente después de mezclarlo y removerlo suavemente en círculos?

No utilice el medicamento si ha removido suavemente el vial del medicamento en círculos durante aproximadamente 2 minutos y lo ha dejado reposar otros 3 minutos, pero el vial permanece turbio o contiene grumos, polvo o partículas extrañas. Llame a su médico o farmacéutico para conseguir un nuevo envase.

¿Qué debo hacer si no sale el agua estéril de la jeringa precargada?

Compruebe que el adaptador para el vial está conectado al vial de forma segura. Si no es así, sujete el vial y presione firmemente el adaptador para el vial para asegurarse de que perfora el tapón de goma del vial.

¿Qué debo hacer si se me caen los componentes del envase?

No utilice los elementos que estén dañados. Si no está seguro, llame a su médico o farmacéutico para conseguir un nuevo envase.

¿Puedo usar un envase que ha estado fuera de la nevera?

Si el envase sin usar ha estado fuera de la nevera durante un periodo prolongado, consulte a su médico o farmacéutico antes de continuar.

¿Tengo que utilizar inmediatamente el medicamento mezclado?

Le recomendamos que se inyecte el medicamento inmediatamente después de mezclarlo, pero no más tarde de 4 horas después de mezclarlo. Si han pasado más de 4 horas, deseche el medicamento mezclado no utilizado. Si tiene alguna duda o no está seguro sobre el proceso, por favor, consulte a su médico o farmacéutico.

¿Cómo puedo obtener ayuda para preparar y administrar la inyección?

Si tiene alguna duda sobre la forma correcta de administrar Winrevair o necesita más información, puede llamar a su médico o farmacéutico.

Para obtener cualquier otra información sobre este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico o al representante local del titular de la autorización de comercialización. Encontrará los datos del representante local en el prospecto: Información para el paciente

Fecha de la última revisión de este folleto: {MM/AAA}

Prospecto: información para el paciente

Winrevair 45 mg polvo para solución inyectable

Winrevair 60 mg polvo para solución inyectable

sotatercept

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo notificar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Winrevair y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Winrevair
3. Cómo se le administra Winrevair
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Winrevair
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Winrevair y para qué se utiliza

Winrevair contiene el principio activo sotatercept.

Se utiliza en combinación con otros tratamientos para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en **adultos**. La HAP es un tipo de hipertensión arterial que afecta a las arterias de sus pulmones. En la HAP, estas arterias se estrechan, lo que dificulta que el corazón bombee sangre a través de ellas y provoque síntomas como fatiga, mareos y dificultad para respirar.

Winrevair actúa sobre las causas de la HAP que son responsables del estrechamiento de las arterias de los pulmones, lo que facilita que el corazón bombee sangre a los pulmones y retrasa la progresión de la enfermedad. Puede aliviar los síntomas de la HAP, ayudarle a vivir más tiempo y reducir la necesidad de recibir un trasplante de pulmón u hospitalización por HAP.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Winrevair

No use Winrevair

- si es alérgico a sotatercept o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si el número de plaquetas en la sangre es muy bajo de forma continua.

Advertencias y precauciones

Winrevair puede aumentar los niveles de hemoglobina en la sangre, disminuir la cantidad de plaquetas en la sangre o aumentar el riesgo de hemorragia grave.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Winrevair y durante su uso si presenta:

- **niveles altos de hemoglobina en la sangre** (una proteína de los glóbulos rojos que transporta el oxígeno).

Esto puede aumentar la probabilidad de que se forme un coágulo de sangre que pueda obstruir un vaso sanguíneo. Su médico comprobará los niveles de hemoglobina con análisis de sangre periódicos antes de cada una de sus 5 primeras dosis de Winrevair, o antes de cada dosis posterior si es necesario, y de forma periódica mientras esté usando este medicamento.

- **disminución del número de plaquetas en la sangre** (células que ayudan a que coagule la sangre).

Esto puede causar hematomas con facilidad, sangrado continuo por cortes y hemorragias nasales. Su médico comprobará el número de plaquetas con análisis de sangre periódicos antes de cada una de sus 5 primeras dosis de Winrevair, o antes de cada dosis posterior si es necesario, y de forma periódica mientras esté usando este medicamento. En caso de que el número de plaquetas en la sangre sea muy bajo de forma continua, su médico no iniciará el tratamiento.

- **signos y síntomas de hemorragia grave:**

- dolor de cabeza persistente
- náuseas
- debilidad
- heces negras o alquitranadas
- sangre en las heces
- sangre de color rojo brillante al vomitar o toser
- calambres abdominales persistentes
- dolor de espalda intenso
- sangrado menstrual anormalmente abundante

Estos son signos y síntomas de hemorragia grave, que pueden ocurrir si usa Winrevair y es más probable que ocurran si usa Winrevair con ciertos medicamentos. Su médico le informará sobre cómo reconocerlos. Consulte a su médico si nota alguno de estos signos o síntomas. Una hemorragia grave podría provocar la hospitalización, la necesidad de una transfusión de sangre u otros tratamientos, y podría poner en peligro la vida.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años. Se desconoce si este medicamento es seguro y eficaz en menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Winrevair

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo:

Winrevair podría dañar al feto.

No se recomienda este medicamento durante el embarazo. Su médico le debe hacer una prueba de embarazo antes de que empiece su tratamiento y debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento y, como mínimo, hasta cuatro meses después de recibir la última dosis de Winrevair. Pregunte a su médico o farmacéutico sobre los métodos anticonceptivos que podrían resultar adecuados en su caso.

Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada o cree que podría estarlo mientras utiliza este medicamento.

Lactancia:

Se desconoce si Winrevair pasa a la leche materna. No dé el pecho durante el tratamiento y, como mínimo, hasta cuatro meses después de recibir la última dosis de Winrevair. Consulte a su médico o farmacéutico sobre la mejor forma de alimentar a su bebé.

Fertilidad:

Winrevair puede reducir la fertilidad femenina y masculina.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que este medicamento afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Winrevair contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Winrevair contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,20 mg de polisorbato 80 en cada ml de solución reconstituida. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene alguna alergia conocida.

3. Cómo se le administra Winrevair

El esquema de dosificación recomendado es una inyección cada 3 semanas.

Su médico hará un seguimiento de su dosis

- Su dosis de Winrevair depende de su peso corporal y de sus análisis de sangre. Comenzará su tratamiento con una dosis de 0,3 mg/kg, que se aumentará a 0,7 mg/kg.
- Antes de cada una de sus 5 primeras dosis, o antes de cada dosis posterior si es necesario, y de forma periódica durante el tratamiento con Winrevair, su médico le hará análisis de sangre. De este modo, le podrá vigilar y determinar la dosis más adecuada para usted.
- Su médico puede modificar la dosis, retrasar o suspender el tratamiento dependiendo de cómo responda a Winrevair.

Cómo se le administrará Winrevair

Le administrarán Winrevair como una inyección justo bajo la piel (subcutánea (SC)) sólo en estos lugares de inyección:

- **Abdomen**, a una distancia mínima de 5 cm del ombligo, o
- **parte superior del muslo, o**
- **parte superior del brazo**

Si recibe más Winrevair del que debe

Como este producto lo administra un médico u otro profesional sanitario, es muy poco probable que reciba una dosis incorrecta de Winrevair. Sin embargo, si tiene alguna duda, informe inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si no acude a una cita para recibir Winrevair

Si no acude a una cita para recibir Winrevair, llame a su médico inmediatamente para concertar una nueva cita.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves:

Consulte a su médico o farmacéutico **inmediatamente** si nota:

- Formación de hematomas con facilidad, sangrado continuo por cortes y hemorragias nasales. Podrían ser signos de un número bajo de plaquetas (trombocitopenia). Esto será detectado en sus análisis de sangre.

Además, su médico le hará análisis de sangre periódicos para comprobar si tiene:

- Niveles elevados de hemoglobina.

El efecto adverso grave descrito arriba puede afectar a más de 1 de cada 10 personas.

Otros posibles efectos adversos:

Consulte a su médico o farmacéutico si nota alguno de los efectos siguientes:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza
- Hemorragia nasal (epistaxis)
- Venas aracniformes o vasos sanguíneos diminutos con aspecto de líneas rosadas o rojas en la piel (telangiectasia)
- Diarrea
- Mareo
- Erupción cutánea
- Sangrado de las encías
- Dolor de espalda
- Sangrado en el aparato digestivo (estómago, intestino o recto) que puede manifestarse como presencia de sangre en el vómito o en las heces

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Presión arterial alta
- Enrojecimiento de la piel
- Manchas más claras o blancas en la piel (hipopigmentación de la piel)
- Picor en el lugar de la inyección
- Infección en el tracto urinario (riñón, vejiga o uretra) que puede causar dolor en la parte baja de la espalda o el vientre y ardor al orinar
- Vasos sanguíneos frágiles o dilatados en el colon (angioectasia colónica)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- Derivación intrapulmonar (una enfermedad donde la sangre circula fuera de la ruta normal a través de los pulmones y que puede producir que llegue menos oxígeno al cuerpo)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Acumulación de líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Winrevair

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y en el envase después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Tras la reconstitución (mezcla del polvo con el agua estéril), utilice este medicamento inmediatamente o no más tarde de 4 horas después de la reconstitución.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, incluidos los utilizados para su reconstitución y administración, se realizará de acuerdo con la normativa local. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Winrevair

- El principio activo es sotatercept. Cada vial contiene 45 mg o 60 mg de sotatercept. Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 50 mg de sotatercept.
- Los demás componentes son ácido cítrico monohidrato (E330), citrato de sodio (E331) (ver sección 2 “Winrevair contiene sodio”), polisorbato 80 (E433) (ver sección 2 “Winrevair contiene polisorbato 80”) y sacarosa.

Aspecto del producto y contenido del envase

Winrevair es un polvo para solución inyectable (polvo para inyección). El polvo de color blanco a blanquecino se presenta en un vial de vidrio de 2 ml que contiene 45 mg o 60 mg de sotatercept.

Winrevair 45 mg está disponible en:

- Envase que contiene 1 vial con 45 mg de polvo
- Envase que contiene 2 viales con 45 mg de polvo

Winrevair 60 mg está disponible en:

- Envase que contiene 1 vial con 60 mg de polvo
- Envase que contiene 2 viales con 60 mg de polvo

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Winrevair polvo para solución inyectable se debe reconstituir antes de su uso y se debe administrar como una inyección única según el peso del paciente (ver sección 4.2 de la Ficha Técnica, para obtener instrucciones de reconstitución y administración).

Instrucciones de reconstitución

- Saque el envase de la nevera y espere 15 minutos para que el medicamento alcance la temperatura ambiente antes de su preparación.
- Compruebe el vial para asegurarse de que el medicamento no esté caducado. El polvo debe ser de color blanco a blanquecino y su aspecto puede ser el de una torta entera o deshecha.
- Retire la tapa del vial que contiene el polvo y limpie el tapón de goma con una toallita empapada en alcohol.
- Reconstituya el contenido del vial con agua estéril:
 - Por cada vial de Winrevair 45 mg, inyecte 1,0 ml de agua estéril
 - Por cada vial de Winrevair 60 mg, inyecte 1,3 ml de agua estérilDespués de la reconstitución, el vial de 45 mg sólo puede proporcionar una dosis de hasta 0,9 ml de medicamento y el vial de 60 mg sólo puede proporcionar una dosis de hasta 1,2 ml de medicamento. La concentración final después de la reconstitución es de 50 mg/ml.
- Remueva el vial suavemente en círculos para reconstituir el medicamento. No agite enérgicamente.
- Deje reposar el vial 3 minutos para que desaparezcan las burbujas.

- Inspeccione visualmente la solución reconstituida. Cuando se mezcla correctamente, la solución reconstituida debe ser de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente amarilla parduzca y no debe tener grumos ni polvo.
- En caso de haberse prescrito un envase de 2 viales, repita los pasos de esta sección para preparar el segundo vial.
- Utilice la solución reconstituida lo antes posible, pero no más tarde de 4 horas después de la reconstitución.

Instrucciones de administración

Winrevair debe administrarse como una única inyección subcutánea.

- Antes de preparar la jeringa dosificadora, inspeccione visualmente la solución reconstituida. La solución reconstituida debe ser de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente amarilla parduzca y no debe tener grumos ni polvo.
- Extraiga el volumen para inyección adecuado de uno o dos viales, según el peso del paciente.
- Elija el lugar de inyección en el abdomen (a una distancia mínima de 5 cm del ombligo), la parte superior del muslo o la parte superior del brazo y límpielo con una toallita empapada en alcohol. Elija un nuevo lugar para cada inyección que no tenga cicatrices, que no esté dolorido o que no tenga hematomas.
- Administre la inyección subcutánea.
- Deseche la jeringa vacía. No reutilice la jeringa.

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.

Ver sección 4.4 de la Ficha Técnica, para obtener instrucciones sobre la trazabilidad de los medicamentos biológicos.