

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Winrevair 45 mg poudre et solvant pour solution injectable

Winrevair 60 mg poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Winrevair 45 mg poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient 45 mg de sotatercept. Après reconstitution, chaque mL de solution contient 50 mg de sotatercept.

Winrevair 60 mg poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient 60 mg de sotatercept. Après reconstitution, chaque mL de solution contient 50 mg de sotatercept.

Sotatercept est une protéine de fusion homodimérique recombinante constituée du domaine extracellulaire du récepteur de l'activine humaine de type IIA (ActRIIA) lié au domaine Fc de l'IgG1 humaine, produite sur cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable (poudre pour injection).

Poudre : poudre blanche à blanc cassé.

Solvant : eau limpide et incolore pour préparations injectables.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Winrevair est indiqué en association avec d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), pour le traitement de l'HTAP chez les patients adultes en classe fonctionnelle (CF) II à III de l'OMS, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Winrevair doit être initié et supervisé uniquement par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'HTAP.

Posologie

Winrevair est administré en une seule injection sous-cutanée une fois toutes les 3 semaines selon une dose déterminée en fonction du poids du patient (voir ci-dessous).

Dose initiale recommandée

Le taux sanguin d'hémoglobine (Hb) et le nombre de plaquettes dans le sang doivent être vérifiés avant la première administration de Winrevair (voir rubrique 4.4). L'initiation du traitement est contre indiquée si le nombre de plaquettes dans le sang est $< 50 \times 10^9/L$ de façon persistante (voir rubrique 4.3).

Le traitement est initié par une dose unique de 0,3 mg/kg (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Volume à injecter pour une dose de 0,3 mg/kg

Intervalle de poids corporel du patient (kg)	Volume à injecter (mL)*	Kit à utiliser
30,0–40,8	0,2	Kit contenant 1 flacon 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 contenant 1 flacon de 60 mg
174,2–180,0	1,1	

*La concentration de la solution reconstituée est de 50 mg/mL (voir rubrique 6.6)

Dose cible recommandée

Trois semaines après l'administration d'une dose initiale unique de 0,3 mg/kg, la dose doit être augmentée jusqu'à la dose cible recommandée de 0,7 mg/kg après avoir vérifié que le taux sanguin d'hémoglobine et le nombre de plaquettes dans le sang sont acceptables (voir rubrique 4.2

« *Ajustements posologiques en raison d'une augmentation du taux sanguin d'hémoglobine ou d'une diminution du nombre de plaquettes dans le sang* »). Le traitement doit être poursuivi à la dose de 0,7 mg/kg toutes les 3 semaines sauf si des ajustements posologiques sont nécessaires.

Tableau 2 : Volume à injecter pour une dose de 0,7 mg/kg

Intervalle de poids corporel du patient (kg)	Volume à injecter (mL)*	Kit à utiliser
30,0–31,7	0,4	Kit contenant 1 flacon 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 contenant 1 flacon de 60 mg
74,7–81,7	1,1	
81,8–88,9	1,2	
89,0–96,0	1,3	Kit contenant 2 flacons 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 contenant 2 flacons 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 et plus	2,4	

*La concentration de la solution reconstituée est de 50 mg/mL (voir rubrique 6.6)

Ajustements posologiques en raison d'une augmentation du taux sanguin d'hémoglobine ou d'une diminution du nombre de plaquettes dans le sang

Le taux sanguin d'hémoglobine et le nombre de plaquettes dans le sang doivent être contrôlés avant l'administration des 5 premières doses, et plus longtemps si les valeurs sont instables. Par la suite, ces paramètres doivent être vérifiés tous les 3 à 6 mois et la dose doit être ajustée si nécessaire (voir rubriques 4.4 et 4.8).

L'administration du traitement doit être reportée de 3 semaines (c.-à-d., un report de dose) si l'un des événements suivants se produit :

- Augmentation du taux d'Hb > 1,24 mmol/L (2 g/dL) par rapport à la dose précédente et si le taux d'Hb est supérieur à la LSN.
- Augmentation du taux d'Hb > 2,48 mmol/L (4 g/dL) par rapport à la valeur initiale.
- Augmentation du taux d'Hb > 1,24 mmol/L (2 g/dL) au-dessus de la LSN.
- Diminution du nombre de plaquettes < 50 x 10⁹/L.

Le taux sanguin d'hémoglobine et le nombre de plaquettes dans le sang doivent être à nouveau mesurés avant de reprendre le traitement.

En cas de report de l'administration du traitement d'une durée supérieure à 9 semaines, le traitement doit être repris à 0,3 mg/kg, et la dose doit être ensuite augmentée à 0,7 mg/kg après avoir vérifié que le taux sanguin d'hémoglobine et le nombre de plaquettes dans le sang sont acceptables.

En cas de report de l'administration du traitement d'une durée supérieure à 9 semaines dû à la persistance d'un nombre de plaquettes dans le sang < 50 x 10⁹/L, le médecin doit réévaluer le rapport bénéfice/risque pour le patient avant de reprendre le traitement.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une injection, celle-ci doit être réalisée dès que possible. Si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 3 jours suivant la date prévue, ajuster le schéma posologique afin de maintenir des intervalles de 3 semaines entre chaque administration.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). Sotatercept n'a pas été étudié chez les patients atteints d'HTAP présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 mL/min/1,73 m²).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique (classification de Child-Pugh A à C). Sotatercept n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Winrevair chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Chaque flacon ou seringue préremplie de Winrevair est à usage unique.

Le produit doit être reconstitué avant utilisation. Le médicament reconstitué est une solution limpide à opalescente et incolore à légèrement jaune-brunâtre.

Winrevair doit être administré en injection sous-cutanée au niveau de l'abdomen (à au moins 5 cm du nombril), du haut du bras, ou du haut de la cuisse. Il ne doit pas être injecté dans une zone cicatricielle, sensible, ou lésée. Les administrations consécutives ne doivent pas être réalisées au même site d'injection.

Winrevair poudre et solvant pour solution injectable doit être utilisé sous la supervision d'un professionnel de santé (PDS). Les patients et les aidants peuvent administrer le médicament si la situation le permet à condition qu'ils aient bénéficié d'une formation par un professionnel de santé sur la façon de reconstituer, préparer, mesurer et injecter Winrevair poudre et solvant pour solution injectable.

Le professionnel de santé doit vérifier lors d'une visite ultérieure, peu de temps après la formation, que le patient ou l'aidant peut effectuer toutes les étapes correctement. Le professionnel de santé doit également envisager de reconfirmer la technique d'administration du patient ou de l'aidant en cas de modification de la dose, si un kit différent doit être utilisé, en cas de polyglobulie (voir rubrique 4.4), ou à tout moment selon son appréciation.

Voir la rubrique 6.6 pour les instructions détaillées concernant la préparation et l'administration appropriées de Winrevair.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients ayant un nombre de plaquettes dans le sang $< 50 \times 10^9/L$ persistant avant l'initiation du traitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Polyglobulie

Des augmentations du taux sanguin d'hémoglobine ont été observées chez des patients pendant le traitement par sotatercept. Une polyglobulie sévère peut augmenter le risque d'événements thromboemboliques et de syndrome d'hyperviscosité. La prudence est requise chez les patients présentant une polyglobulie et un risque accru d'événements thromboemboliques. L'hémoglobinémie doit être contrôlée avant chaque administration pour les 5 premières doses, et plus longtemps si les valeurs sont instables. Par la suite, ces paramètres doivent être vérifiés tous les 3 à 6 mois afin de déterminer si des ajustements posologiques sont nécessaires (voir rubriques 4.2 et 4.8). En cas de survenue d'une polyglobulie, le professionnel de santé doit réévaluer les modalités d'administration du patient ou de l'aidant.

Thrombocytopénie sévère

Une diminution du nombre de plaquettes sanguines, incluant une thrombocytopénie sévère (nombre de plaquettes dans le sang $< 50 \times 10^9/L$) ont été observées chez certains patients traités par sotatercept. La thrombocytopénie a été rapportée plus fréquemment chez les patients recevant également un traitement par la prostacycline par voie parentérale (21,5 %) que chez les patients non traités par la prostacycline par voie parentérale (3,1 %) (voir rubrique 4.8). Une thrombocytopénie sévère peut augmenter le risque de saignements. Le nombre de plaquettes dans le sang doit être contrôlé avant chaque administration pour les 5 premières doses, et plus longtemps si les valeurs sont instables. Par la suite, ces paramètres doivent être vérifiés tous les 3 à 6 mois afin de déterminer si des ajustements posologiques sont nécessaires (voir rubrique 4.2).

Saignements graves

Dans les études cliniques, des saignements graves (incluant des hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes) ont été observés chez 4,3 % des patients au cours du traitement par sotatercept (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant des saignements graves étaient plus susceptibles d'être traités par prostacycline et/ou par antithrombotiques, présentaient un faible nombre de plaquettes dans le sang, ou étaient âgés de 65 ans ou plus. Les patients doivent être informés de tout signe et symptôme de saignement. Un médecin doit évaluer et traiter les saignements en conséquence. Sotatercept ne doit pas être administré si le patient présente un saignement grave.

Limites des données cliniques

Les études cliniques n'ont pas inclus de participants atteints d'HTAP associée au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), à une hypertension portale, à une schistosomiase, ou à une maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP).

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 0,20 mg de polysorbate 80 par mL de solution reconstituée. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Un test de grossesse est recommandé avant le début du traitement chez les femmes en âge de procréer. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins jusqu'à 4 mois après la dernière administration en cas d'arrêt du traitement (voir rubrique 5.3).

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du sotatercept chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (augmentations des pertes post-implantatoires, réduction du poids fœtal et retards d'ossification) (voir rubrique 5.3).

Winrevair n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si sotatercept/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement et durant 4 mois après la dernière dose du traitement.

Fertilité

Au vu des observations chez l'animal, sotatercept peut altérer la fertilité féminine et masculine humaine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sotatercept n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : céphalées (24,5 %), épistaxis (22,1 %), télangiectasies (16,6 %), diarrhée (15,3 %), sensations vertigineuses (14,7 %), éruption cutanée (12,3 %), et thrombocytopénie (10,4 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient : thrombocytopénie (< 1%) et épistaxis (< 1%).

Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient : épistaxis et télangiectasies.

Liste tabulée des effets indésirables

La sécurité du sotatercept a été évaluée dans l'étude pivot STELLAR, une étude contrôlée contre placebo chez 163 patients présentant une HTAP traités par sotatercept (voir rubrique 5.1). La durée médiane de traitement par sotatercept était de 313 jours.

Les effets indésirables rapportés avec sotatercept sont répertoriés dans le tableau ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 3 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombocytopénie ^{1,2} Augmentation du taux sanguin d'hémoglobine ¹
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sensations vertigineuses Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Epistaxis
Affections gastrointestinales	Très fréquent	Diarrhée
	Fréquent	Saignement gingival
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Télangiectasies ¹ Eruption cutanée
	Fréquent	Erythème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Prurit au site d'injection
Investigations	Fréquent	Augmentation de la pression artérielle ^{1,3}

¹ Voir la description des effets indésirables sélectionnés

² Inclut « thrombocytopénie » et « diminution du nombre de plaquettes dans le sang »

³ Inclut « hypertension », « augmentation de la pression artérielle diastolique » et « augmentation de la pression artérielle »

Description des effets indésirables sélectionnés

Augmentation du taux sanguin d'hémoglobine

Dans STELLAR, des augmentations de l'hémoglobine (« augmentation du taux sanguin d'hémoglobine » et « polyglobulie ») ont été rapportées chez 8,6 % des patients traités par sotatercept. D'après l'analyse des données biologiques, des augmentations modérées ($> 1,24$ mmol/L (2 g/dL) au-dessus de la LSN) sont survenues chez 15,3 % des patients traités. Les augmentations du taux sanguin d'hémoglobine étaient gérées par des ajustements posologiques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie (« thrombocytopénie » et « diminution du nombre de plaquettes dans le sang ») a été rapportée chez 10,4 % des patients traités par sotatercept. Une réduction sévère du nombre de plaquettes dans le sang $< 50 \times 10^9/L$ est survenue chez 2,5 % des patients traités. La thrombocytopénie était rapportée plus fréquemment chez les patients traités par la prostacycline par voie parentérale (21,5 %) comparativement aux patients non traités par la prostacycline par voie parentérale (3,1 %). La thrombocytopénie était gérée par des ajustements posologiques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Télangiectasies

Une télangiectasie a été observée chez 16,6 % des patients traités par sotatercept. Le délai médian d'apparition était de 18,6 semaines. Les arrêts de traitement dus à des télangiectasies étaient de 1 % dans le groupe sotatercept.

Augmentation de la pression artérielle

Une augmentation de la pression artérielle a été rapportée chez 4,3 % des patients traités par sotatercept. A la semaine 24, la pression artérielle systolique moyenne a augmenté de 2,2 mmHg par rapport à l'inclusion et la pression artérielle diastolique moyenne a augmenté de 4,9 mmHg.

Personnes âgées

A l'exception des événements hémorragiques (groupe d'événements indésirables d'intérêt clinique), aucune différence n'a été observée en termes de données de sécurité entre le sous-groupe des personnes âgées de < 65 ans et le sous-groupe des personnes âgées de ≥ 65 ans. Les événements hémorragiques sont survenus plus fréquemment dans le sous-groupe sotatercept des patients plus âgés (52 % vs 31,9 % chez les patients âgés de < 65 ans). Toutefois, il n'a pas été observé de déséquilibre notable pour un événement hémorragique spécifique entre les catégories d'âge. Des saignements graves sont survenus chez 3,6 % des patients âgés de < 65 ans et chez 8,0 % des patients âgés de ≥ 65 ans traités par sotatercept.

Données de sécurité à long terme

Les données de sécurité à long terme proviennent d'études cliniques regroupant les données issues d'études de phase II et de phase III (n=431). La durée médiane d'exposition était de 657 jours. Le profil de sécurité était généralement similaire à celui observé dans l'étude pivot STELLAR.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration](#) – [voir Annexe V*](#).

4.9 Surdosage

Dans une étude de phase I chez les volontaires sains, un participant ayant reçu une dose de 1 mg/kg de sotatercept a présenté une augmentation du taux sanguin d'hémoglobine associée à une hypertension artérielle systémique symptomatique qui s'est améliorée avec une phlébotomie.

En cas de surdosage chez un patient atteint d'HTAP, les augmentations du taux sanguin d'hémoglobine et de la pression artérielle systémique doivent être étroitement surveillées avec une prise en charge adaptée (voir rubriques 4.2 et 4.4). Sotatercept n'est pas dialysable par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihypertenseurs, antihypertenseurs pour l'hypertension artérielle pulmonaire. Code ATC : C02KX06

Mécanisme d'action

Sotatercept est un inhibiteur de la signalisation de l'activine avec une sélectivité élevée pour l'Activine-A, une glycoprotéine dimérique qui appartient à la superfamille de ligands du facteur de croissance transformant β (TGF- β). L'Activine-A se lie au récepteur de l'activine de type IIA (ActRIIA) qui régule la signalisation clé de l'inflammation, de la prolifération cellulaire, de l'apoptose et de l'homéostasie tissulaire.

Les taux d'Activine-A sont augmentés chez les patients atteints d'HTAP. La liaison de l'activine à l'ActRIIA favorise la signalisation proliférative tandis que la signalisation antiproliférative du récepteur de la protéine morphogénétique osseuse de type II (BMPRII) diminue. Le déséquilibre de la signalisation ActRIIA-BMPRII sous-jacent à l'HTAP entraîne une hyperprolifération des cellules vasculaires, provoquant un remodelage pathologique de la paroi artérielle pulmonaire, un rétrécissement de la lumière artérielle, une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, et conduit à une augmentation de la pression artérielle pulmonaire et à un dysfonctionnement du ventricule droit.

Sotatercept est une protéine de fusion homodimérique recombinante du récepteur de l'activine de type IIA-Fc (ActRIIA-Fc), qui agit comme un piège à ligands séquestrant l'excès d'Activine-A et d'autres ligands d'ActRIIA afin d'inhiber la signalisation de l'activine. En conséquence, sotatercept rééquilibre la signalisation pro-proliférative (médiée par ActRIIA/Smad2/3) et antiproliférative (médiée par BMPRII/Smad1/5/8), pour moduler la prolifération vasculaire.

Effets pharmacodynamiques

Une étude clinique de phase II (PULSAR) a évalué les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) chez des patients atteints d'HTAP après 24 semaines de traitement par sotatercept. La diminution des RVP par rapport à l'inclusion était significativement plus importante dans les groupes sotatercept 0,7 mg/kg et 0,3 mg/kg que dans le groupe placebo. La différence moyenne des moindres carrés (MC) ajustée au placebo par rapport à l'inclusion était de -269,4 dyn*s/cm⁵ (IC à 95 % : -365,8 ; -173,0) pour le groupe sotatercept 0,7 mg/kg et de -151,1 dyn*s/cm⁵ (IC à 95 % : -249,6 ; -52,6) pour le groupe sotatercept 0,3 mg/kg.

Dans des modèles d'HTAP chez le rat, un analogue du sotatercept a réduit l'expression des marqueurs pro-inflammatoires au niveau de la paroi artérielle pulmonaire, a réduit le recrutement de leucocytes, a inhibé la prolifération des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses et a favorisé leur apoptose dans le système vasculaire affecté. Ces modifications cellulaires étaient associées à un amincissement de la paroi des vaisseaux, à une inversion du remodelage artériel et ventriculaire droit et à une amélioration de l'hémodynamique.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du sotatercept a été évaluée chez des patients adultes atteints d'HTAP dans l'étude pivot STELLAR. STELLAR était une étude clinique, en double aveugle, contrôlée contre placebo, multicentrique et en groupes parallèles, dans laquelle 323 patients atteints d'HTAP (groupe 1 de l'OMS, classe fonctionnelle II ou III) ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir sotatercept (dose initiale de 0,3 mg/kg augmentée jusqu'à la dose cible de 0,7 mg/kg) (n = 163) ou le placebo (n = 160), administré par voie sous-cutanée une fois toutes les 3 semaines. Les patients ont continué leur traitement au cours de la période de traitement à long terme en double aveugle jusqu'à ce que tous les patients aient terminé la Semaine 24.

Les participants à cette étude étaient des adultes d'un âge médian de 48,0 ans (intervalle : 18 à 82 ans), parmi lesquels 16,7 % étaient âgés de ≥ 65 ans. Le poids médian était de 68,2 kg (intervalle : 38,0 à 141,3 kg) ; 89,2 % des participants étaient Blancs et 79,3 % n'étaient pas Hispaniques ou Latino ; et 79,3 % étaient des femmes. Les étiologies de l'HTAP les plus fréquentes étaient l'HTAP idiopathique (58,5 %), l'HTAP héritable (18,3 %), et l'HTAP associée à une connectivite (14,9 %), l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale simple avec shunts systémico-pulmonaires corrigés (5 %) ou à une HTAP induite par des médicaments ou des toxiques (3,4 %). La durée moyenne entre le diagnostic d'HTAP et la sélection était de 8,76 ans.

La plupart des participants recevait soit un traitement de l'HTAP en trithérapie (61,3 %) ou en bithérapie (34,7 %) et plus d'un tiers (39,9 %) recevait de la prostacycline par voie parentérale. La proportion de patients en classe fonctionnelle II de l'OMS était de 48,6 % et celle des patients en classe fonctionnelle III de l'OMS était de 51,4 %. L'étude STELLAR excluait les patients atteints

d'HTAP associée au VIH, d'HTAP associée à une hypertension portale, d'HTAP associée à une schistosomiase et de MVOP.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TM6) de l'inclusion à la Semaine 24. Dans le groupe traité par sotatercept, la variation médiane de la distance parcourue au TM6 ajustée au placebo de l'inclusion à la Semaine 24 était de 40,8 mètres (IC à 95 % : 27,5–54,1 ; $p < 0,001$). La variation médiane de la distance parcourue au TM6 ajustée au placebo à la Semaine 24 a également été évaluée dans des sous-groupes. L'effet du traitement était cohérent parmi les différents sous-groupes, incluant le sexe, le sous-groupe de diagnostic de l'HTAP, le traitement de fond à l'inclusion, le traitement par prostacycline par voie parentérale à l'inclusion, la classe fonctionnelle de l'OMS et les RVP à l'inclusion.

Les critères d'évaluation secondaires incluaient les améliorations d'un critère composite multiple (MCI), les RVP, le peptide natriurétique de type N-terminal pro-B (NT-proBNP), la CF de l'OMS, le délai jusqu'à la survenue d'un décès ou d'un premier événement d'aggravation clinique.

Le MCI était un critère d'évaluation prédéfini mesuré par la proportion de patients atteignant les trois critères suivants à la Semaine 24 par rapport à l'inclusion : amélioration de la distance parcourue au TM6 (augmentation ≥ 30 m), amélioration du NT-proBNP (diminution du NT-proBNP ≥ 30 % ou maintien/atteinte d'un taux de NT-proBNP < 300 ng/L), et amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS ou maintien en classe fonctionnelle II.

La progression de la maladie a été mesurée par le délai jusqu'à la survenue d'un décès ou d'un premier événement d'aggravation clinique. Les événements d'aggravation clinique incluaient une inscription sur liste d'attente de transplantation pulmonaire et/ou cardiaque liée à une aggravation, la nécessité d'initier un traitement de secours avec un traitement approuvé de l'HTAP ou la nécessité d'augmenter la dose de prostacycline par voie parentérale de ≥ 10 %, la nécessité d'une septostomie auriculaire, une hospitalisation pour aggravation de l'HTAP (≥ 24 heures), ou une détérioration de l'HTAP (aggravation de la classe fonctionnelle de l'OMS et diminution de la distance parcourue au TM6 de ≥ 15 %, les deux événements survenant en même temps ou à distance l'un de l'autre). Les événements d'aggravation clinique et les décès ont été enregistrés jusqu'à ce que le dernier patient ait effectué la visite de la Semaine 24 (données jusqu'à la date d'arrêt de collecte des données ; durée d'exposition médiane de 33,6 semaines).

A la Semaine 24, 38,9 % des patients traités par sotatercept ont présenté une amélioration du MCI contre 10,1 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). La différence médiane des RVP entre les deux groupes sotatercept et placebo était de $-234,6$ dyn*s/cm⁵ (IC à 95 % : $-288,4$, $-180,8$; $p < 0,001$). La différence médiane du NT-proBNP entre les deux groupes sotatercept et placebo était de $-441,6$ pg/mL (IC à 95 % : $-573,5$, $-309,6$; $p < 0,001$). Une amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS par rapport à l'inclusion a été observée chez 29 % des patients sous sotatercept contre 13,8 % sous placebo ($p < 0,001$).

Le traitement par sotatercept a entraîné une réduction de 82 % (HR 0,182, IC à 95% 0,075, 0,441 ; $p < 0,001$) de la survenue de décès ou d'événements d'aggravation clinique par rapport au placebo (voir Tableau 4). L'effet du traitement par sotatercept par rapport au placebo a débuté à la Semaine 10 et s'est maintenu pendant toute la durée de l'étude.

Tableau 4 : Décès ou événement d'aggravation clinique

	Placebo (N = 160)	Sotatercept (N = 163)
Nombre total de patients décédés ou ayant présenté au moins un événement d'aggravation clinique, n (%)	29 (18,1)	7 (4,3)
Evaluation du décès ou survenue d'un premier événement d'aggravation clinique*, n (%)		
Décès	6 (3,8)	2 (1,2)
Inscription sur liste de transplantation pulmonaire et/ou cardiaque liée à une aggravation	1 (0,6)	1 (0,6)
Nécessité d'une septostomie auriculaire	0 (0,0)	0 (0,0)
Hospitalisation liée à l'HTAP (≥ 24 heures)	8 (5,0)	0 (0,0)
Détérioration de l'HTAP [†]	15 (9,4)	4 (2,5)

* Un patient peut avoir plus d'une évaluation enregistrée pour leur premier événement d'aggravation clinique. Il y a eu deux patients recevant le placebo et aucun patient recevant sotatercept qui ont eu plus d'une évaluation enregistrée pour leur premier événement d'aggravation clinique. Cette analyse excluait la composante « nécessité d'initier un traitement de secours avec un traitement approuvé de l'HTAP ou nécessité d'augmenter la dose de prostacycline par voie parentérale de 10 % ou plus ».

[†] La détérioration de l'HTAP est définie par la survenue des deux événements suivants à tout moment, même s'ils ont commencé à des moments différents, par rapport à leurs valeurs à l'inclusion : (a) aggravation de la classe fonctionnelle de l'OMS (II à III, III à IV, II à IV, etc.) ; et (b) diminution de la distance parcourue au TM6 de ≥ 15 % (confirmée par deux TM6 à au moins 4 heures d'intervalle mais sans dépasser une semaine).

N = nombre de patients dans la population FAS ; n = nombre de patients dans la catégorie. Les pourcentages sont calculés sous forme de $(n/N) \times 100$.

Immunogénicité

A la Semaine 24 de l'étude STELLAR, des anticorps anti-médicament (ADA) ont été détectés chez 44/163 (27 %) des patients traités par sotatercept. Parmi ces 44 patients, 12 ont été testés positifs aux anticorps neutralisants anti-sotatercept. Il n'a pas été mis en évidence d'impact de l'ADA sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité n'a été observée.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Winrevair dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez les patients atteints d'HTAP, la moyenne géométrique (coefficient de variation en % (CV %)) de l'ASC à l'état d'équilibre et de la concentration maximale (C_{\max}) à l'état d'équilibre, à la dose de 0,7 mg/kg toutes les 3 semaines, étaient respectivement de 171,3 mcg×j/mL (34,2 %) et 9,7 mcg/mL (30 %). L'ASC et la C_{\max} du sotatercept augmentent proportionnellement à la dose. L'état d'équilibre est atteint après environ 15 semaines de traitement. Le rapport d'accumulation de l'ASC du sotatercept était d'environ 2,2.

Absorption

La biodisponibilité absolue après administration sous-cutanée est estimée à environ 66 % d'après une analyse pharmacocinétique de population. La concentration maximale du sotatercept est atteinte en un temps médian d'environ 7 jours (T_{\max}) avec un intervalle de 2 à 8 jours lors de l'administration de doses multiples toutes les 4 semaines.

Distribution

Le volume central de distribution (CV %) du sotatercept est d'environ 3,6 L (24,7 %). Le volume de distribution périphérique (CV %) est d'environ 1,7 L (73,3 %).

Biotransformation

Sotatercept est catabolisé par des processus généraux de dégradation des protéines.

Élimination

La clairance du sotatercept est d'environ 0,18 L/jour. La moyenne géométrique de la demi-vie terminale (CV %) est d'environ 21 jours (33,8 %).

Populations particulières

Age, sexe et origine ethnique

Il n'a pas été observé de différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du sotatercept en fonction de l'âge (18 à 81 ans), du sexe ou de l'origine ethnique (82,9 % de Caucasiens, 3,1 % de Noirs, 7,1 % d'Asiatiques, et 6,9 % autres).

Poids corporel

La clairance et le volume central de distribution du sotatercept augmente avec le poids corporel. Le schéma posologique recommandé en fonction du poids corporel entraîne des expositions constantes du sotatercept.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du sotatercept chez les patients atteints d'HTAP présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFGe compris entre 30 et 89 mL/min/1,73 m²) était comparable à celle des patients avec une fonction rénale normale (DFGe \geq 90 mL/min/1,73 m²). De plus, la pharmacocinétique du sotatercept chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sans HTAP est comparable à celle observée chez les patients présentant une fonction rénale normale. Sotatercept n'est pas dialysable pendant l'hémodialyse. Sotatercept n'a pas été étudié chez les patients atteints d'HTAP présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²).

Insuffisance hépatique

Sotatercept n'a pas été étudié chez les patients atteints d'HTAP présentant une insuffisance hépatique (Classification Child-Pugh A à C). L'insuffisance hépatique ne devrait pas influencer le métabolisme du sotatercept puisque celui-ci est métabolisé par catabolisme cellulaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude de carcinogénicité ou de mutagénicité n'a été menée avec sotatercept.

Toxicité à doses répétées

Chez les rats et les singes, les études de toxicité SC les plus longues ont duré respectivement 3 mois et 9 mois. Chez les rats, les effets toxiques observés étaient une dégénérescence du canal déférent/testiculaire, une congestion/nécrose de la glande surrénale ainsi qu'une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une néphrite tubulo-interstitielle au niveau des reins. Les modifications rénales n'étaient pas réversibles après une période de récupération de 1 mois. Chez les singes, les effets toxiques observés étaient une augmentation de la matrice interstitielle à la jonction cortico-médullaire, une diminution de la taille des touffes glomérulaires, une glomérulonéphrite et une néphrite tubulo-interstitielle au niveau des reins. Les modifications rénales chez les singes étaient partiellement résolues après une période de récupération de 3 mois. A la dose sans effet nocif observable (DSENO) chez les rats et les singes, les expositions du sotatercept étaient \leq 2 fois l'exposition clinique à la dose humaine maximale recommandée (DHMR). D'autres résultats sont

apparus aux marges d'exposition clinique chez les singes, notamment des infiltrats inflammatoires hépatiques, une déplétion lymphoïde dans la rate et des infiltrats inflammatoires dans le plexus choroïde.

Toxicité sur la reproduction

Dans une étude sur la fertilité des femelles, la durée du cycle œstral a été augmentée, les taux de grossesse ont été diminués, il y a eu des augmentations des pertes pré et post implantatoires et des réductions de la taille des portées vivantes. A la DSENO pour les paramètres de fertilité des femelles, l'exposition au sotatercept était 2 fois l'ASC clinique à la DHMR.

Chez les mâles, des modifications histologiques irréversibles étaient observées au niveau des canaux efférents, des testicules et des épидидymes. Les modifications histomorphologiques dans les testicules des rats étaient corrélées à une diminution de l'indice de fertilité qui s'est inversé au cours de la période de 13 semaines sans traitement. La DSENO pour les modifications histologiques testiculaires n'a pas été établie et la DSENO pour les modifications fonctionnelles de la fertilité masculine correspond à une exposition systémique de 2 fois celle observée en clinique à la DHMR.

Dans les études de toxicité sur le développement embryo-fœtal, les effets chez les rates et les lapines incluaient des réductions des nombres de fœtus vivants et des poids corporels des fœtus, des retards d'ossification et des augmentations des résorptions et des pertes post-implantatoires. Chez les rates uniquement, il y a eu également des variations squelettiques (augmentation du nombre de côtes surnuméraires et modifications du nombre de vertèbres thoraciques ou lombaires). A la DSENO chez les rates et les lapines, les expositions au sotatercept étaient respectivement 2 fois et 0,4 fois celles observées en clinique à la DHMR.

Dans une étude de développement pré et postnatal chez les rates, aucun effet indésirable lié au sotatercept n'a été observé chez les petits de la première génération (F1) dont les mères étaient traitées par sotatercept pendant la gestation avec des expositions estimées jusqu'à 2 fois celle de la DHMR. Chez les petits F1 dont les mères étaient traitées pendant l'allaitement, les diminutions du poids des petits étaient corrélées à des retards de maturation sexuelle. La DSENO pour les effets sur la croissance et la maturation des petits correspond à une exposition systémique de 0,6 fois celle observée en clinique à la DHMR.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Acide citrique monohydraté (E330)
Citrates sodique (E331)
Polysorbate 80 (E433)
Saccharose

Solvant

Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans

Après reconstitution

La stabilité biochimique et biophysique durant l'emploi a été démontrée pendant 4 heures à 30 °C.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement ou au plus tard 4 heures après reconstitution.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C – 8 °C). Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Winrevair 45 mg poudre et solvant pour solution injectable

Flacon en verre de type I d'une capacité de 2 mL fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle avec un revêtement en polymère et un opercule en aluminium avec une capsule amovible de type flip-off en polypropylène vert contenant 45 mg de sotatercept.

Seringue préremplie (cartouche en verre de type I fermée par un bouchon en caoutchouc bromobutyle) avec 1 mL de solvant.

Winrevair 60 mg poudre et solvant pour solution injectable

Flacon en verre de type I d'une capacité de 2 mL fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle avec un revêtement en polymère et un opercule en aluminium avec une capsule amovible de type flip-off en polypropylène bordeaux contenant 60 mg de sotatercept.

Seringue préremplie (cartouche en verre de type I fermée par un bouchon en caoutchouc bromobutyle) avec 1,3 mL de solvant.

Winrevair poudre et solvant pour solution injectable se présente dans les formats suivants :

- Kits contenant 1 flacon de poudre de 45 mg, 1 seringue préremplie avec 1,0 mL de solvant, 1 seringue doseuse graduée au dixième de millilitre (0,1 mL), 1 dispositif de transfert (13 mm), 1 aiguille d'injection et 4 lingettes alcoolisées.
- Kits contenant 2 flacons de poudre de 45 mg, 2 seringues préremplies avec 1,0 mL de solvant, 1 seringue doseuse graduée au dixième de millilitre (0,1 mL), 2 dispositifs de transfert (13 mm), 1 aiguille d'injection et 8 lingettes alcoolisées.
- Kits contenant 1 flacon de poudre de 60 mg, 1 seringue préremplie avec 1,3 mL de solvant, 1 seringue doseuse graduée au dixième de millilitre (0,1 mL), 1 dispositif de transfert (13 mm), 1 aiguille d'injection et 4 lingettes alcoolisées.

- Kits contenant 2 flacons de poudre de 60 mg, 2 seringues préremplies avec 1,3 mL de solvant, 1 seringue doseuse graduée au dixième de millilitre (0,1 mL), 2 dispositifs de transfert (13 mm), 1 aiguille d'injection et 8 lingettes alcoolisées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Sélection du kit de produit approprié

Si le poids du patient nécessite l'utilisation de deux flacons de 45 mg ou de deux flacons de 60 mg, un kit de 2 flacons doit être utilisé au lieu de deux kits de 1 flacon afin d'éviter les injections multiples (voir rubrique 6.5).

Instructions pour la reconstitution et l'administration

Winrevair poudre et solvant pour solution injectable doit être reconstitué avant utilisation et administré en une seule injection en fonction du poids du patient (voir rubrique 4.2).

Voir la brochure Instructions pour l'Utilisation fournie dans le kit pour des instructions détaillées, étape par étape, sur la façon de préparer et d'administrer le médicament. Une synthèse des instructions de reconstitution et d'administration est fournie ci-dessous.

Reconstitution

- Sortir le kit du réfrigérateur et attendre 15 minutes pour permettre à la (aux) seringue(s) préremplie(s) et au médicament d'atteindre la température ambiante avant la préparation.
- Vérifier la date de péremption du médicament sur le flacon. La poudre doit être blanche à blanc cassé et peut ressembler à un agrégat entier ou brisé.
- Retirer le couvercle du flacon contenant la poudre et nettoyer le bouchon en caoutchouc à l'aide d'une lingette alcoolisée.
- Fixer le dispositif de transfert au flacon.
- Inspecter visuellement la seringue préremplie pour vérifier qu'elle n'est pas endommagée ou ne présente pas de fuites et que l'eau stérile qu'elle contient ne contient pas de particules visibles.
- Casser le capuchon de la seringue préremplie et fixer la seringue au dispositif de transfert.
- Injecter toute l'eau stérile de la seringue dans le flacon contenant la poudre :
 - La seringue préremplie fournie avec le flacon de 45 mg contient 1,0 mL d'eau stérile
 - La seringue préremplie fournie avec le flacon de 60 mg contient 1,3 mL d'eau stérile
- Après reconstitution, le flacon de 45 mg ne peut fournir qu'une dose allant jusqu'à 0,9 mL de médicament et le flacon de 60 mg ne peut fournir qu'une dose allant jusqu'à 1,2 mL de médicament. La concentration finale après reconstitution est 50 mg/mL.
- Agiter délicatement le flacon pour reconstituer le médicament. Ne pas secouer ou agiter vigoureusement.
- Laisser reposer le flacon jusqu'à 3 minutes pour permettre aux bulles de disparaître.
- Inspecter visuellement la solution reconstituée. Lorsqu'elle est correctement mélangée, la solution reconstituée doit être limpide à opalescente et incolore à légèrement jaune-brunâtre, et ne doit pas présenter d'amas ou de poudre.
- Dévisser la seringue du dispositif de transfert et jeter la seringue vide.
- Si un kit de deux flacons a été prescrit, répéter les étapes ci-dessus pour préparer le second flacon.
- Utiliser la solution reconstituée dès que possible, mais pas plus tard que 4 heures après la reconstitution.

Préparation de la seringue doseuse

- Avant de préparer la seringue doseuse, inspecter visuellement la solution reconstituée. La solution reconstituée doit être limpide à opalescente et incolore à légèrement jaune-brunâtre, et ne doit pas présenter d'amas ou de poudre.

- Tamponner le dispositif de transfert avec une lingette alcoolisée.
- Retirer la seringue doseuse de son emballage et fixer la seringue au dispositif de transfert.
- Retourner la seringue et le flacon et prélever le volume approprié à injecter en fonction du poids du patient.
 - Si la dose nécessite l'utilisation de deux flacons, prélever la totalité du contenu du premier flacon et transférer lentement la totalité du contenu dans le second flacon, pour assurer l'exactitude de la dose.
 - Retourner la seringue et le flacon et prélever la quantité de médicament nécessaire.
- Si nécessaire, pousser le piston pour éliminer l'excès de médicament ou d'air de la seringue.
- Retirer la seringue du dispositif de transfert et fixer l'aiguille.

Administration

Winrevair doit être administré en une seule injection sous-cutanée.

- Sélectionner le site d'injection sur l'abdomen (à au moins 5 cm du nombril), le haut de la cuisse ou le haut du bras et tamponner avec une lingette alcoolisée. Pour chaque injection, choisir un nouveau site dans une zone non cicatricielle, non sensible, non lésée.
 - En cas d'administration par le patient ou l'aidant, ceux-ci doivent être formés à l'injection uniquement dans l'abdomen ou le haut de la cuisse (voir la brochure « Instructions pour l'Utilisation »).
- Effectuer l'injection sous-cutanée.
- Jeter la seringue vide. Ne pas réutiliser la seringue.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Voir la rubrique 4.4 pour des instructions sur la traçabilité des médicaments biologiques.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 Août 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Winrevair 45 mg poudre pour solution injectable

Winrevair 60 mg poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Winrevair 45 mg poudre pour solution injectable

Chaque flacon contient 45 mg de sotatercept. Après reconstitution, chaque mL de solution contient 50 mg de sotatercept.

Winrevair 60 mg poudre pour solution injectable

Chaque flacon contient 60 mg de sotatercept. Après reconstitution, chaque mL de solution contient 50 mg de sotatercept.

Sotatercept est une protéine de fusion homodimérique recombinante constituée du domaine extracellulaire du récepteur de l'activine humaine de type IIA (ActRIIA) lié au domaine Fc de l'IgG1 humaine, produite dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable (poudre pour injection).

Poudre blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Winrevair est indiqué en association avec d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), pour le traitement de l'HTAP chez les patients adultes en classe fonctionnelle (CF) II à III de l'OMS, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par Winrevair doit être initié et supervisé uniquement par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'HTAP.

Posologie

Winrevair est administré en une seule injection sous-cutanée une fois toutes les 3 semaines selon une dose déterminée en fonction du poids du patient (voir ci-dessous).

Dose initiale recommandée

Le taux sanguin d'hémoglobine (Hb) et le nombre de plaquettes dans le sang doivent être vérifiés avant la première administration de Winrevair (voir rubrique 4.4). L'initiation du traitement est contre indiquée si le nombre de plaquettes dans le sang est $< 50 \times 10^9/L$ de façon persistante (voir rubrique 4.3).

Le traitement est initié par une dose unique de 0,3 mg/kg (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Volume à injecter pour une dose de 0,3 mg/kg

Intervalle de poids corporel du patient (kg)	Volume à injecter (mL)*	Type de boîte à utiliser
30,0–40,8	0,2	Boîte contenant 1 flacon 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	Boîte contenant 1 flacon de 60 mg
174,2–180,0	1,1	

*La concentration de la solution reconstituée est de 50 mg/mL (voir rubrique 6.6)

Dose cible recommandée

Trois semaines après l'administration d'une dose initiale unique de 0,3 mg/kg, la dose doit être augmentée jusqu'à la dose cible recommandée de 0,7 mg/kg après avoir vérifié que le taux sanguin d'hémoglobine et le nombre de plaquettes dans le sang sont acceptables (*voir rubrique 4.2*

« Ajustements posologiques en raison d'une augmentation du taux sanguin d'hémoglobine ou d'une diminution du nombre de plaquettes dans le sang »).

Le traitement doit être poursuivi à la dose de 0,7 mg/kg toutes les 3 semaines sauf si des ajustements posologiques sont nécessaires.

Tableau 2 : Volume à injecter pour une dose de 0,7 mg/kg

Intervalle de poids corporel du patient (kg)	Volume à injecter (mL)*	Type de boîte à utiliser
30,0–31,7	0,4	Boîte contenant 1 flacon 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	Boîte contenant 1 flacon de 60 mg
74,7–81,7	1,1	
81,8–88,9	1,2	
89,0–96,0	1,3	Boîte contenant 2 flacons 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	Boîte contenant 2 flacons 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 et plus	2,4	

*La concentration de la solution reconstituée est de 50 mg/mL (voir rubrique 6.6)

Ajustements posologiques en raison d'une augmentation du taux sanguin d'hémoglobine ou d'une diminution du nombre de plaquettes dans le sang

Le taux sanguin d'hémoglobine et le nombre de plaquettes dans le sang doivent être contrôlés avant l'administration des 5 premières doses, et plus longtemps si les valeurs sont instables. Par la suite, ces paramètres doivent être vérifiés tous les 3 à 6 mois et la dose doit être ajustée si nécessaire (voir rubriques 4.4 et 4.8).

L'administration du traitement doit être reportée de 3 semaines (c.-à-d., un report de dose) si l'un des événements suivants se produit :

- Augmentation du taux d'Hb > 1,24 mmol/L (2 g/dL) par rapport à la dose précédente et si le taux d'Hb est supérieur à la LSN.
- Augmentation du taux d'Hb > 2,48 mmol/L (4 g/dL) par rapport à la valeur initiale.
- Augmentation du taux d'Hb > 1,24 mmol/L (2 g/dL) au-dessus de la LSN.
- Diminution du nombre de plaquettes < 50 x 10⁹/L.

Le taux sanguin d'hémoglobine et le nombre de plaquettes dans le sang doivent être à nouveau mesurés avant de reprendre le traitement.

En cas de report de l'administration du traitement d'une durée supérieure à 9 semaines, le traitement doit être repris à 0,3 mg/kg, et la dose doit être ensuite augmentée à 0,7 mg/kg après avoir vérifié que le taux sanguin d'hémoglobine et le nombre de plaquettes dans le sang sont acceptables.

En cas de report de l'administration du traitement d'une durée supérieure à 9 semaines dû à la persistance d'un nombre de plaquettes dans le sang < 50 x 10⁹/L, le médecin doit réévaluer le rapport bénéfice/risque pour le patient avant de reprendre le traitement.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une injection, celle-ci doit être réalisée dès que possible. Si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 3 jours suivant la date prévue, ajuster le schéma posologique afin de maintenir des intervalles de 3 semaines entre chaque administration.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). Sotatercept n'a pas été étudié chez les patients atteints d'HTAP présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 mL/min/1,73 m²).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique (classification de Child-Pugh A à C). Sotatercept n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Winrevair chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Chaque flacon ou seringue préremplie de Winrevair est à usage unique.

Le produit doit être reconstitué avant utilisation. Le médicament reconstitué est une solution limpide à opalescente et incolore à légèrement jaune-brunâtre.

Winrevair doit être administré en injection sous-cutanée au niveau de l'abdomen (à au moins 5 cm du nombril), du haut du bras, ou du haut de la cuisse. Il ne doit pas être injecté dans une zone cicatricielle, sensible, ou lésée. Les administrations consécutives ne doivent pas être réalisées au même site d'injection.

Voir la rubrique 6.6 pour des instructions sur la préparation et l'administration appropriées de Winrevair.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients ayant un nombre de plaquettes dans le sang $< 50 \times 10^9/L$ persistant avant l'initiation du traitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Polyglobulie

Des augmentations du taux sanguin d'hémoglobine ont été observées chez des patients pendant le traitement par sotatercept. Une polyglobulie sévère peut augmenter le risque d'événements thromboemboliques et de syndrome d'hyperviscosité. La prudence est requise chez les patients présentant une polyglobulie et un risque accru d'événements thromboemboliques. Le taux sanguin d'hémoglobine doit être contrôlé avant chaque administration pour les 5 premières doses, et plus

longtemps si les valeurs sont instables. Par la suite, ce paramètre doit être vérifié tous les 3 à 6 mois afin de déterminer si des ajustements posologiques sont nécessaires (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Thrombocytopénie sévère

Une diminution du nombre de plaquettes sanguines incluant une thrombocytopénie sévère (nombre de plaquettes dans le sang $< 50 \times 10^9/L$) ont été observées chez certains patients traités par sotatercept. La thrombocytopénie a été rapportée plus fréquemment chez les patients recevant également un traitement par la prostacycline par voie parentérale (21,5 %) que chez les patients non traités par la prostacycline par voie parentérale (3,1 %) (voir rubrique 4.8). Une thrombocytopénie sévère peut augmenter le risque de saignements. Le nombre de plaquettes dans le sang doit être contrôlé avant chaque administration pour les 5 premières doses, et plus longtemps si les valeurs sont instables. Par la suite, ce paramètre doit être vérifié tous les 3 à 6 mois afin de déterminer si des ajustements posologiques sont nécessaires (voir rubrique 4.2).

Saignements graves

Dans les études cliniques, des saignements graves (incluant des hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes) ont été observés chez 4,3 % des patients au cours du traitement par sotatercept (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant des saignements graves étaient plus susceptibles d'être traités par la prostacycline et/ou par antithrombotiques, présentaient un faible nombre de plaquettes, ou étaient âgés de 65 ans ou plus. Les patients doivent être informés de tout signe et symptôme de saignement. Un médecin doit évaluer et traiter les saignements en conséquence. Sotatercept ne doit pas être administré si le patient présente un saignement grave.

Limites des données cliniques

Les études cliniques n'ont pas inclus de participants atteints d'HTAP associée au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), à une hypertension portale, à une schistosomiase, ou à une maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP).

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 0,20 mg de polysorbate 80 par mL de solution reconstituée. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Un test de grossesse est recommandé avant le début du traitement chez les femmes en âge de procréer. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins jusqu'à 4 mois après la dernière administration en cas d'arrêt du traitement (voir rubrique 5.3).

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du sotatercept chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (augmentations des pertes post-implantatoires, réduction du poids fœtal et retards d'ossification) (voir rubrique 5.3).

Winrevair n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si sotatercept/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement et durant 4 mois après la dernière dose du traitement.

Fertilité

Au vu des observations chez l'animal, sotatercept peut altérer la fertilité féminine et masculine humaine (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sotatercept n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : céphalées (24,5 %), épistaxis (22,1 %), télangiectasies (16,6 %), diarrhée (15,3 %), sensations vertigineuses (14,7 %), éruption cutanée (12,3 %), et thrombocytopénie (10,4 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient : thrombocytopénie (< 1%) et épistaxis (< 1%).

Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient : épistaxis et télangiectasies.

Liste tabulée des effets indésirables

La sécurité de sotatercept a été évaluée dans l'étude pivot STELLAR, une étude contrôlée contre placebo chez 163 patients présentant une HTAP traités par sotatercept (voir rubrique 5.1). La durée médiane de traitement par sotatercept était de 313 jours.

Les effets indésirables rapportés avec sotatercept sont répertoriés dans le tableau ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 3 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombocytopénie ^{1, 2} Augmentation du taux sanguin d'hémoglobine ¹
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sensations vertigineuses Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Epistaxis
Affections gastrointestinales	Très fréquent	Diarrhée
	Fréquent	Saignement gingival
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Télangiectasies ¹ Eruption cutanée
	Fréquent	Erythème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Prurit au site d'injection
Investigations	Fréquent	Augmentation de la pression artérielle ^{1, 3}

¹ Voir la description des effets indésirables sélectionnés

² Inclut « thrombocytopénie » et « diminution du nombre de plaquettes dans le sang »

³ Inclut « hypertension », « augmentation de la pression artérielle diastolique » et « augmentation de la pression artérielle »

Description des effets indésirables sélectionnés

Augmentation du taux sanguin d'hémoglobine

Dans STELLAR, des augmentations de l'hémoglobine (« augmentation du taux sanguin d'hémoglobine » et « polyglobulie ») ont été rapportées chez 8,6 % des patients traités par sotatercept. D'après l'analyse des données biologiques, des augmentations modérées (> 1,24 mmol/L (2 g/dL) au-dessus de la LSN) sont survenues chez 15,3 % des patients traités. Les augmentations du taux sanguin d'hémoglobine étaient gérées par des ajustements posologiques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie (« thrombocytopénie » et « diminution du nombre de plaquettes dans le sang ») a été rapportée chez 10,4 % des patients traités par sotatercept. Une réduction sévère du nombre de plaquettes dans le sang < 50 x 10⁹/L est survenue chez 2,5 % des patients prenant sotatercept. La thrombocytopénie était rapportée plus fréquemment chez les patients traités par la prostacycline par voie parentérale (21,5 %) comparativement aux patients non traités par la prostacycline par voie parentérale (3,1 %). La thrombocytopénie était gérée par des ajustements posologiques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Télangiectasies

Une télangiectasie a été observée chez 16,6 % des patients traités par sotatercept. Le délai médian d'apparition était de 18,6 semaines. Les arrêts de traitement dus à une télangiectasie étaient de 1 % dans le groupe sotatercept.

Augmentation de la pression artérielle

Une augmentation de la pression artérielle a été rapportée chez 4,3 % des patients traités par sotatercept. A la semaine 24, la pression artérielle systolique moyenne a augmenté de 2,2 mmHg par rapport à l'inclusion et la pression artérielle diastolique moyenne a augmenté de 4,9 mmHg.

Personnes âgées

A l'exception des événements hémorragiques (groupe d'événements indésirables d'intérêt clinique), aucune différence n'a été observée en termes de données de sécurité entre le sous-groupe des personnes âgées de < 65 ans et le sous-groupe des personnes âgées de ≥ 65 ans. Les événements hémorragiques sont survenus plus fréquemment dans le sous-groupe sotatercept des patients plus âgés (52 % vs 31,9 % chez les patients âgés de < 65 ans). Toutefois, il n'a pas été observé de déséquilibre notable pour un événement hémorragique spécifique entre les catégories d'âge. Des saignements graves sont survenus chez 3,6 % des patients âgés de < 65 ans et chez 8,0 % des patients âgés de ≥ 65 ans traités par sotatercept.

Données de sécurité à long terme

Les données de sécurité à long terme proviennent d'études cliniques regroupant les données issues d'études de phase II et de phase III (n=431). La durée médiane d'exposition était de 657 jours. Le profil de sécurité était généralement similaire à celui observé dans l'étude pivot STELLAR.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#)*.

4.9. Surdosage

Dans une étude de phase I chez les volontaires sains, un participant ayant reçu une dose de 1 mg/kg de sotatercept a présenté une augmentation du taux sanguin d'hémoglobine associée à une hypertension artérielle systémique symptomatique qui s'est améliorée avec une phlébotomie.

En cas de surdosage chez un patient atteint d'HTAP, les augmentations du taux sanguin d'hémoglobine et de la pression artérielle systémique doivent être étroitement surveillées avec une prise en charge adaptée (voir rubriques 4.2 et 4.4). Sotatercept n'est pas dialysable par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihypertenseurs, antihypertenseurs pour l'hypertension artérielle pulmonaire. Code ATC : C02KX06

Mécanisme d'action

Sotatercept est un inhibiteur de la signalisation de l'activine avec une sélectivité élevée pour l'Activine-A, une glycoprotéine dimérique qui appartient à la superfamille de ligands du facteur de croissance transformant β (TGF- β). L'Activine-A se lie au récepteur de l'activine de type IIA (ActRIIA) qui régule la signalisation clé de l'inflammation, de la prolifération cellulaire, de l'apoptose et de l'homéostasie tissulaire.

Les taux d'Activine-A sont augmentés chez les patients atteints d'HTAP. La liaison de l'activine à l'ActRIIA favorise la signalisation proliférative tandis que la signalisation antiproliférative du récepteur de la protéine morphogénétique osseuse de type II (BMPRII) diminue. Le déséquilibre de la signalisation ActRIIA-BMPRII sous-jacent à l'HTAP entraîne une hyperprolifération des cellules

vasculaires, provoquant un remodelage pathologique de la paroi artérielle pulmonaire, un rétrécissement de la lumière artérielle, une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, et conduit à une augmentation de la pression artérielle pulmonaire et à un dysfonctionnement du ventricule droit.

Sotatercept est une protéine de fusion homodimérique recombinante du récepteur de l'activine de type IIA-Fc (ActRIIA-Fc), qui agit comme un piège à ligands séquestrant l'excès d'Activine-A et d'autres ligands d'ActRIIA afin d'inhiber la signalisation de l'activine. En conséquence, sotatercept rééquilibre la signalisation pro-proliférative (médiée par ActRIIA/Smad2/3) et antiproliférative (médiée par BMPRII/Smad1/5/8), pour moduler la prolifération vasculaire.

Effets pharmacodynamiques

Une étude clinique de phase II (PULSAR) a évalué les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) chez des patients atteints d'HTAP après 24 semaines de traitement par sotatercept. La diminution des RVP par rapport à l'inclusion était significativement plus importante dans les groupes sotatercept 0,7 mg/kg et 0,3 mg/kg que dans le groupe placebo. La différence moyenne des moindres carrés (MC) ajustée au placebo par rapport à l'inclusion était de -269,4 dyn*s/cm⁵ (IC à 95 % : -365,8 ; -173,0) pour le groupe sotatercept 0,7 mg/kg et de -151,1 dyn*s/cm⁵ (IC à 95 % : -249,6 ; -52,6) pour le groupe sotatercept 0,3 mg/kg.

Dans des modèles d'HTAP chez le rat, un analogue du sotatercept a réduit l'expression des marqueurs pro-inflammatoires au niveau de la paroi artérielle pulmonaire, a réduit le recrutement de leucocytes, a inhibé la prolifération des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses et a favorisé leur apoptose dans le système vasculaire affecté. Ces modifications cellulaires étaient associées à un amincissement de la paroi des vaisseaux, à une inversion du remodelage artériel et ventriculaire droit et à une amélioration de l'hémodynamique.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du sotatercept a été évaluée chez des patients adultes atteints d'HTAP dans l'étude pivot STELLAR. STELLAR était une étude clinique, en double aveugle, contrôlée contre placebo, multicentrique et en groupes parallèles, dans laquelle 323 patients atteints d'HTAP (groupe 1 de l'OMS, classe fonctionnelle II ou III) ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir sotatercept (dose initiale de 0,3 mg/kg augmentée jusqu'à la dose cible de 0,7 mg/kg) (n = 163) ou le placebo (n = 160), administré par voie sous-cutanée une fois toutes les 3 semaines. Les patients ont continué leur traitement au cours de la période de traitement à long terme en double aveugle jusqu'à ce que tous les patients aient terminé la Semaine 24.

Les participants à cette étude étaient des adultes d'un âge médian de 48,0 ans (intervalle : 18 à 82 ans), parmi lesquels 16,7 % étaient âgés de ≥ 65 ans. Le poids médian était de 68,2 kg (intervalle : 38,0 à 141,3 kg) ; 89,2 % des participants étaient Blancs et 79,3 % n'étaient pas Hispaniques ou Latino ; et 79,3 % étaient des femmes. Les étiologies de l'HTAP les plus fréquentes étaient l'HTAP idiopathique (58,5 %), l'HTAP héritable (18,3 %), et l'HTAP associée à une connectivite (14,9 %), l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale simple avec shunts systémico-pulmonaires corrigés (5 %) ou à une HTAP induite par des médicaments ou des toxiques (3,4 %). La durée moyenne entre le diagnostic d'HTAP et la sélection était de 8,76 ans.

La plupart des participants recevait soit un traitement de l'HTAP en trithérapie (61,3 %) ou en bithérapie (34,7 %) et plus d'un tiers (39,9 %) recevait de la prostacycline par voie parentérale. La proportion de patients en classe fonctionnelle II de l'OMS était de 48,6 % et celle des patients en classe fonctionnelle III de l'OMS était de 51,4 %. L'étude STELLAR excluait les patients atteints d'HTAP associée au VIH, d'HTAP associée à une hypertension portale, d'HTAP associée à une schistosomiase et de MVOP.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TM6) de l'inclusion à la Semaine 24. Dans le groupe traité par sotatercept, la variation

médiane de la distance parcourue au TM6 ajustée au placebo de l'inclusion à la Semaine 24 était de 40,8 mètres (IC à 95 % : 27,5–54,1 ; $p < 0,001$). La variation médiane de la distance parcourue au TM6 ajustée au placebo à la Semaine 24 a également été évaluée dans des sous-groupes. L'effet du traitement était cohérent parmi les différents sous-groupes, incluant le sexe, le sous-groupe de diagnostic de l'HTAP, le traitement de fond à l'inclusion, le traitement par prostacycline par voie parentérale à l'inclusion, la classe fonctionnelle de l'OMS et les RVP à l'inclusion.

Les critères d'évaluation secondaires incluaient les améliorations d'un critère composite multiple (MCI), les RVP, le peptide natriurétique de type N-terminal pro-B (NT-proBNP), la CF de l'OMS, le délai jusqu'à la survenue d'un décès ou d'un premier événement d'aggravation clinique.

Le MCI était un critère d'évaluation prédéfini mesuré par la proportion de patients atteignant les trois critères suivants à la Semaine 24 par rapport à l'inclusion : amélioration de la distance parcourue au TM6 (augmentation ≥ 30 m), amélioration du NT-proBNP (diminution du NT-proBNP ≥ 30 % ou maintien/atteinte d'un taux de NT-proBNP < 300 ng/L), et amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS ou maintien en classe fonctionnelle II.

La progression de la maladie a été mesurée par le délai jusqu'à la survenue d'un décès ou d'un premier événement d'aggravation clinique. Les événements d'aggravation clinique incluaient une inscription sur liste d'attente de transplantation pulmonaire et/ou cardiaque liée à une aggravation, la nécessité d'initier un traitement de secours avec un traitement approuvé de l'HTAP ou la nécessité d'augmenter la dose de prostacycline par voie parentérale de ≥ 10 %, la nécessité d'une septostomie auriculaire, hospitalisation pour aggravation de l'HTAP (≥ 24 heures), ou une détérioration de l'HTAP (aggravation de la classe fonctionnelle de l'OMS et diminution de la distance parcourue au TM6 de ≥ 15 %, les deux événements survenant en même temps ou à distance l'un de l'autre). Les événements d'aggravation clinique et les décès ont été enregistrés jusqu'à ce que le dernier patient ait effectué la visite de la semaine 24 (données jusqu'à la date d'arrêt de collecte des données ; durée d'exposition médiane de 33,6 semaines).

A la Semaine 24, 38,9 % des patients traités par sotatercept ont présenté une amélioration du MCI contre 10,1 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). La différence médiane des RVP entre les deux groupes sotatercept et placebo était de $-234,6$ dyn*s/cm⁵ (IC à 95 % : $-288,4$, $-180,8$; $p < 0,001$). La différence médiane du NT-proBNP entre les deux groupes sotatercept et placebo était de $-441,6$ pg/mL (IC à 95 % : $-573,5$, $-309,6$; $p < 0,001$). Une amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS par rapport à l'inclusion a été observée chez 29 % des patients sous sotatercept contre 13,8 % sous placebo ($p < 0,001$).

Le traitement par sotatercept a entraîné une réduction de 82 % (HR 0,182, IC à 95% 0,075, 0,441 ; $p < 0,001$) de la survenue de décès ou d'événements d'aggravation clinique par rapport au placebo (voir Tableau 4). L'effet du traitement par sotatercept par rapport au placebo a débuté à la Semaine 10 et s'est maintenu pendant toute la durée de l'étude.

Tableau 4 : Décès ou événement d'aggravation clinique

	Placebo (N = 160)	Sotatercept (N = 163)
Nombre total de patients décédés ou ayant présenté au moins un événement d'aggravation clinique, n (%)	29 (18,1)	7 (4,3)
Evaluation du décès ou survenue d'un premier événement d'aggravation clinique*, n (%)		
Décès	6 (3,8)	2 (1,2)
Inscription sur liste de transplantation pulmonaire et/ou cardiaque liée à une aggravation	1 (0,6)	1 (0,6)
Nécessité d'une septostomie auriculaire	0 (0,0)	0 (0,0)
Hospitalisation liée à l'HTAP (≥ 24 heures)	8 (5,0)	0 (0,0)
Détérioration de l'HTAP [†]	15 (9,4)	4 (2,5)

* Un patient peut avoir plus d'une évaluation enregistrée pour leur premier événement d'aggravation clinique. Il y a eu deux patients recevant le placebo et aucun patient recevant sotatercept qui ont eu plus d'une évaluation enregistrée pour leur premier événement d'aggravation clinique. Cette analyse excluait la composante « nécessité d'initier un traitement de secours avec un traitement approuvé de l'HTAP ou nécessité d'augmenter la dose de prostacycline par voie parentérale de 10 % ou plus ».

[†] La détérioration de l'HTAP est définie par la survenue des deux événements suivants à tout moment, même s'ils ont commencé à des moments différents, par rapport à leurs valeurs à l'inclusion : (a) aggravation de la classe fonctionnelle de l'OMS (II à III, III à IV, II à IV, etc.) ; et (b) diminution de la distance parcourue au TM6 de ≥ 15 % (confirmée par deux TM6 à au moins 4 heures d'intervalle mais sans dépasser une semaine).

N = nombre de patients dans la population FAS ; n = nombre de patients dans la catégorie. Les pourcentages sont calculés sous forme de (n/N)*100.

Immunogénicité

A la Semaine 24 de l'étude STELLAR, des anticorps anti-médicament (ADA) ont été détectés chez 44/163 (27 %) des patients traités par sotatercept. Parmi ces 44 patients, 12 ont été testés positifs aux anticorps neutralisants anti-sotatercept. Il n'a pas été mis en évidence d'impact de l'ADA sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Winrevair dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Chez les patients atteints d'HTAP, la moyenne géométrique (coefficient de variation en % (CV %)) de l'ASC à l'état d'équilibre et de la concentration maximale (C_{max}) à l'état d'équilibre, à la dose de 0,7 mg/kg toutes les 3 semaines, étaient respectivement de 171,3 mcg×j/mL (34,2 %) et 9,7 mcg/mL (30 %). L'ASC et la C_{max} du sotatercept augmentent proportionnellement à la dose. L'état d'équilibre est atteint après environ 15 semaines de traitement. Le rapport d'accumulation de l'ASC du sotatercept était d'environ 2,2.

Absorption

La biodisponibilité absolue après administration sous-cutanée est estimée à environ 66 % d'après une analyse pharmacocinétique de population. La concentration maximale du sotatercept est atteinte en un temps médian d'environ 7 jours (T_{max}) avec un intervalle de 2 à 8 jours, lors de l'administration des doses multiples toutes les 4 semaines.

Distribution

Le volume central de distribution (CV %) du sotatercept est d'environ 3,6 L (24,7 %). Le volume de distribution périphérique (CV %) est d'environ 1,7 L (73,3 %).

Biotransformation

Sotatercept est catabolisé par des processus généraux de dégradation des protéines.

Élimination

La clairance du sotatercept est d'environ 0,18 L/jour. La moyenne géométrique de la demi-vie terminale (CV %) est d'environ 21 jours (33,8 %).

Populations particulières

Age, sexe et origine ethnique

Il n'a pas été observé de différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du sotatercept en fonction de l'âge (18 à 81 ans), du sexe ou de l'origine ethnique (82,9 % de Caucasiens, 3,1 % de Noirs, 7,1 % d'Asiatiques, et 6,9 % autres).

Poids corporel

La clairance et le volume central de distribution du sotatercept augmente avec le poids corporel. Le schéma posologique recommandé en fonction du poids corporel entraîne des expositions constantes du sotatercept.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du sotatercept chez les patients atteints d'HTAP présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFGe compris entre 30 et 89 mL/min/1,73 m²) était comparable à celle des patients avec une fonction rénale normale (DFGe \geq 90 mL/min/1,73 m²). De plus, la pharmacocinétique du sotatercept chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sans HTAP est comparable à celle observée chez les patients présentant une fonction rénale normale. Sotatercept n'est pas dialysable pendant l'hémodialyse. Sotatercept n'a pas été étudié chez les patients atteints d'HTAP présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²).

Insuffisance hépatique

Sotatercept n'a pas été étudié chez les patients atteints d'HTAP présentant une insuffisance hépatique (Classification Child-Pugh A à C). L'insuffisance hépatique ne devrait pas influencer le métabolisme du sotatercept puisque celui-ci est métabolisé par catabolisme cellulaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude de carcinogénicité ou de mutagénicité n'a été menée avec sotatercept.

Toxicité à doses répétées

Chez les rats et les singes, les études de toxicité SC les plus longues ont duré respectivement 3 mois et 9 mois. Chez les rats, les effets toxiques observés étaient une dégénérescence du canal déférent/testiculaire, une congestion/nécrose de la glande surrénale ainsi qu'une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une néphrite tubulo-interstitielle au niveau des reins. Les modifications rénales n'étaient pas réversibles après une période de récupération de 1 mois. Chez les singes, les effets toxiques observés étaient une augmentation de la matrice interstitielle à la jonction cortico-médullaire, une diminution de la taille des touffes glomérulaires, une glomérulonéphrite et une néphrite tubulo-interstitielle au niveau des reins. Les modifications rénales chez les singes étaient partiellement résolues après une période de récupération de 3 mois. A la dose sans effet nocif observable (DSENO) chez les rats et les singes, les expositions du sotatercept étaient \leq 2 fois l'exposition clinique à la dose humaine maximale recommandée (DHMR). D'autres résultats sont

apparus aux marges d'exposition clinique chez les singes, notamment des infiltrats inflammatoires hépatiques, une déplétion lymphoïde dans la rate et des infiltrats inflammatoires dans le plexus choroïde.

Toxicité sur la reproduction

Dans une étude sur la fertilité des femelles, la durée du cycle œstral a été augmentée, les taux de grossesse ont été diminués, il y a eu des augmentations des pertes pré et post implantatoires et des réductions de la taille des portées vivantes. A la DSENO pour les paramètres de fertilité des femelles, l'exposition au sotatercept était 2 fois l'ASC clinique à la DHMR.

Chez les mâles, des modifications histologiques irréversibles étaient observées au niveau des canaux éférents, des testicules et des épидидymes. Les modifications histomorphologiques dans les testicules des rats étaient corrélées à une diminution de l'indice de fertilité qui s'est inversé au cours de la période de 13 semaines sans traitement. La DSENO pour les modifications histologiques testiculaires n'a pas été établie et la DSENO pour les modifications fonctionnelles de la fertilité masculine correspond à une exposition systémique de 2 fois celle observée en clinique à la DHMR.

Dans les études de toxicité sur le développement embryo-fœtal, les effets chez les rates et les lapines incluaient des réductions des nombres de fœtus vivants et des poids corporels des fœtus, des retards d'ossification et des augmentations des résorptions et des pertes post-implantatoires. Chez les rates uniquement, il y a eu également des variations squelettiques (augmentation du nombre de côtes surnuméraires et modifications du nombre de vertèbres thoraciques ou lombaires). A la DSENO chez les rates et les lapines, les expositions au sotatercept étaient respectivement 2 fois et 0,4 fois celles observées en clinique à la DHMR.

Dans une étude de développement pré et postnatal chez les rates, aucun effet indésirable lié au sotatercept n'a été observé chez les petits de la première génération (F1) dont les mères étaient traitées par sotatercept pendant la gestation avec des expositions estimées jusqu'à 2 fois celle de la DHMR. Chez les petits F1 dont les mères étaient traitées pendant l'allaitement, les diminutions du poids des petits étaient corrélées à des retards de maturation sexuelle. La DSENO pour les effets sur la croissance et la maturation des petits correspond à une exposition systémique de 0,6 fois celle observée en clinique à la DHMR.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre

Acide citrique monohydraté (E330)
Citrates sodique (E331)
Polysorbate 80 (E433)
Saccharose

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans

Après reconstitution

La stabilité biochimique et biophysique durant l'emploi a été démontrée pendant 4 heures à 30° C.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement ou au plus tard 4 heures après reconstitution.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C - 8 °C). Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Winrevair 45 mg poudre pour solution injectable

Flacon en verre de type I d'une capacité de 2 mL fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle avec un revêtement polymère et un opercule en aluminium avec une capsule amovible de type flip-off en polypropylène vert contenant 45 mg de sotatercept.

Winrevair 60 mg poudre pour solution injectable

Flacon en verre de type I d'une capacité de 2 mL fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle avec un revêtement polymère et un opercule en aluminium avec une capsule amovible de type flip-off en polypropylène bordeaux contenant 60 mg de sotatercept.

Winrevair poudre pour solution injectable se présente dans les formats suivants :

- Boîte contenant 1 flacon de poudre de 45 mg
- Boîte contenant 2 flacons de poudre de 45 mg
- Boîte contenant 1 flacon de poudre de 60 mg
- Boîte contenant 2 flacons de poudre de 60 mg

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Sélection de la boîte de produit appropriée

Si le poids du patient nécessite l'utilisation de deux flacons de 45 mg ou de deux flacons de 60 mg, une boîte de 2 flacons doit être utilisée au lieu de deux boîtes de 1 flacon afin d'éviter les injections multiples (voir rubrique 6.5).

Instructions pour la reconstitution et l'administration

Winrevair poudre pour solution injectable doit être reconstitué avant utilisation et administré en une seule injection en fonction du poids du patient (voir rubrique 4.2).

Reconstitution

- Sortir la boîte du réfrigérateur et attendre 15 minutes pour permettre au médicament d'atteindre la température ambiante avant la préparation.

- Vérifier la date de péremption du médicament sur le flacon. La poudre doit être blanche à blanc cassé et peut ressembler à un agrégat entier ou brisé.
- Retirer le couvercle du flacon contenant la poudre et nettoyer le bouchon en caoutchouc à l'aide d'une lingette alcoolisée.
- Reconstituer le contenu du flacon avec de l'eau stérile :
 - Pour chaque flacon de Winrevair 45 mg, injecter 1,0 mL d'eau stérile.
 - Pour chaque flacon de Winrevair 60 mg, injecter 1,3 mL d'eau stérile.
 Après reconstitution, le flacon de 45 mg ne peut fournir qu'une dose allant jusqu'à 0,9 mL de médicament et le flacon de 60 mg ne peut fournir qu'une dose allant jusqu'à 1,2 mL de médicament. La concentration finale après reconstitution est 50 mg/mL.
- Agiter délicatement le flacon pour reconstituer le médicament. Ne pas secouer ou agiter vigoureusement.
- Laisser reposer le flacon jusqu'à 3 minutes pour permettre aux bulles de disparaître.
- Inspecter visuellement la solution reconstituée. Lorsqu'elle est correctement mélangée, la solution reconstituée doit être limpide à opalescente et incolore à légèrement jaune-brunâtre, et ne doit pas présenter d'amas ou de poudre.
- Si une boîte de deux flacons a été prescrite, répéter les étapes ci-dessus pour préparer le second flacon.
- Utiliser la solution reconstituée dès que possible, mais pas plus tard que 4 heures après la reconstitution.

Administration

Winrevair doit être administré en une seule injection sous-cutanée.

- Avant de préparer la seringue doseuse, inspecter visuellement la solution reconstituée. La solution reconstituée doit être limpide à opalescente et incolore à légèrement jaune-brunâtre, et ne doit pas présenter d'amas ou de poudre.
- Prélever le volume approprié pour l'injection dans un ou deux flacons, en fonction du poids du patient.
- Sélectionner le site d'injection sur l'abdomen (à au moins 5 cm du nombril), le haut de la cuisse ou le haut du bras et tamponner avec une lingette alcoolisée. Pour chaque injection, choisir un nouveau site dans une zone non cicatricielle, non sensible, non lésée.
- Effectuer l'injection sous-cutanée.
- Jeter la seringue vide. Ne pas réutiliser la seringue.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Voir la rubrique 4.4 pour des instructions sur la traçabilité des médicaments biologiques.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 Août 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Abbvie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester, MA 01605
USA

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR - CARTON EXTERIEUR

Kit de un flacon de 45 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Winrevair 45 mg poudre et solvant pour solution injectable
sotatercept

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 45 mg de sotatercept. La concentration de la solution reconstituée est 50 mg/mL et 0,9 mL peuvent être prélevés.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique monohydraté (E330), citrate sodique (E331), polysorbate 80 (E433), saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon 45 mg (poudre), 1 seringue préremplie (solvant), 1 dispositif de transfert, 1 seringue doseuse, 1 aiguille, 4 lingettes alcoolisées

45 mg



5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice et le livret avant utilisation.
Usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1850/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Winrevair 45 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

19. AUTRE – MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA FACE INTERNE DU RABAT DU CARTON

Plateau supérieur

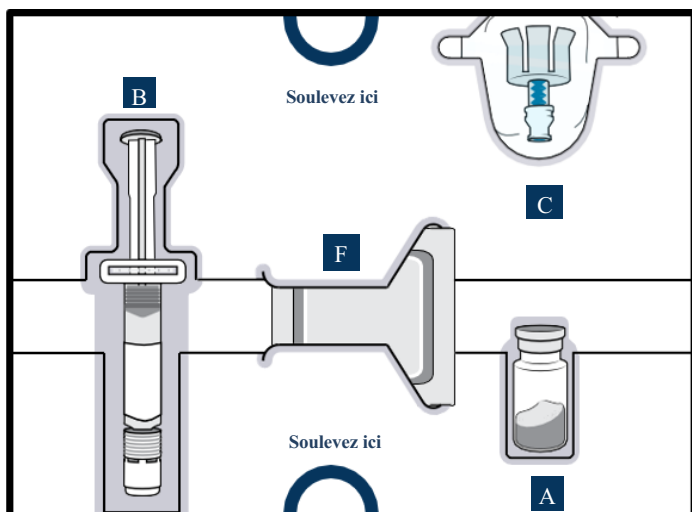
Les éléments du plateau supérieur servent à mélanger le médicament.

A Flaçon de médicament

B Seringue préremplie (solvant)

C Dispositif de transfert

F Lingettes alcoolisées



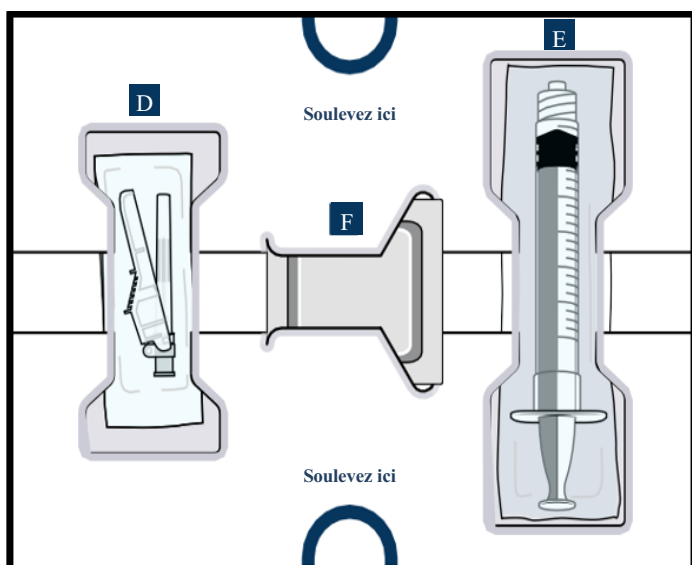
Plateau inférieur

Les éléments du plateau inférieur servent à injecter le médicament.

D Aiguille

E Seringue doseuse pour injection

F Lingettes alcoolisées



Important : Ne pas utiliser Winrevair avant que votre professionnel de santé ne vous ait montré, à vous ou à votre aidant, la manière appropriée de préparer et d'injecter ce médicament. Veuillez lire **les Instructions pour l'Utilisation** avant d'utiliser Winrevair.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE PLATEAU SUPÉRIEUR DU
CARTON**

Kit de un flacon de 45 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

A
B
C
F

Soulevez ici

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE PLATEAU INFÉRIEUR DU CARTON

Kit de un flacon de 45 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

D
E
F

Soulevez ici

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'ÉTIQUETTE DU FLACON

Kit de un flacon de 45 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Winrevair 45 mg poudre pour injection
sotatercept
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

45 mg

6. AUTRE

MSD

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

Kit de un flacon de 45 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Winrevair 45 mg

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

MSD

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR - CARTON EXTERIEUR

Kit de deux flacons de 45 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Winrevair 45 mg poudre et solvant pour solution injectable
sotatercept

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 45 mg de sotatercept. La concentration de la solution reconstituée est 50 mg/mL et 1,8 mL peuvent être prélevés.

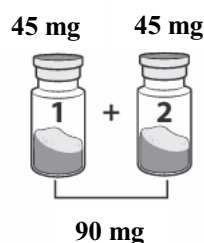
3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique monohydraté (E330), citrate sodique (E331), polysorbate 80 (E433), saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

2 flacons 45 mg (poudre), 2 seringues préremplies (solvant), 2 dispositifs de transfert, 1 seringue doseuse, 1 aiguille, 8 lingettes alcoolisées



5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice et le livret avant utilisation.
Usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver dans l’emballage d’origine afin de le protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D’ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S’IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1850/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D’UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Winrevair 2 x 45 mg

17. DENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

19. AUTRE – MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA FACE INTERNE DU RABAT DU CARTON

Plateau supérieur

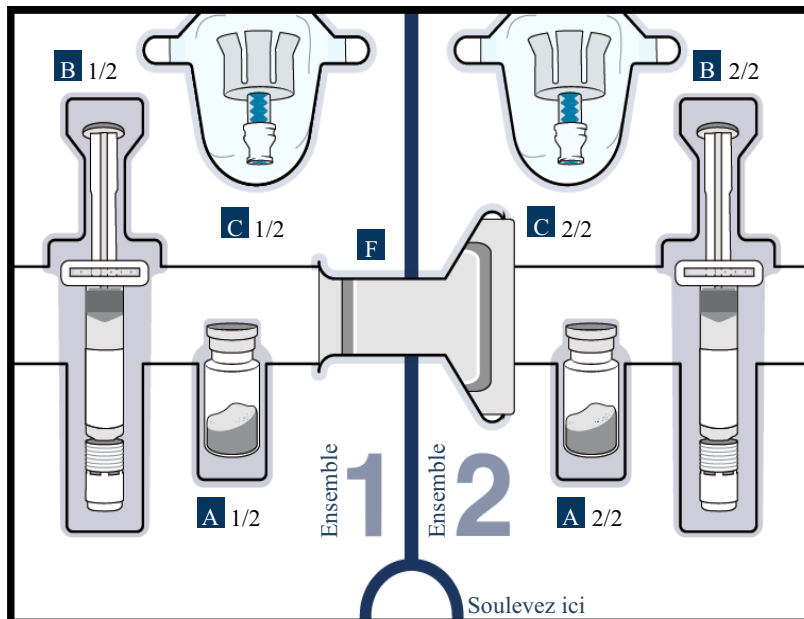
Les éléments du plateau supérieur servent à mélanger le médicament

A Flacon de médicament

B Seringue préremplie (solvant)

C Dispositif de transfert

F Lingettes alcoolisées



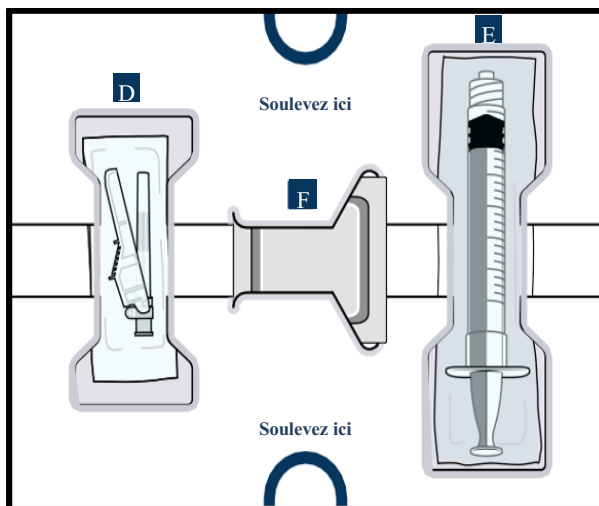
Plateau inférieur

Les éléments du plateau inférieur servent à injecter le médicament

D Aiguille

E Seringue doseuse pour injection

F Lingettes alcoolisées



Important : Ne pas utiliser **Winrevair** avant que votre professionnel de santé ne vous ait montré, à vous ou à votre aidant, la manière appropriée de préparer et d'injecter ce médicament. Veuillez lire les **Instructions pour l'Utilisation** avant d'utiliser Winrevair.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE PLATEAU SUPÉRIEUR DU
CARTON**

Kit de deux flacons de 45 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

Ensemble 1

1/2 A

1/2 B

1/2 C

F

Ensemble 2

2/2 A

2/2 B

2/2 C

Soulevez ici

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE PLATEAU INFÉRIEUR DU
CARTON**

Kit de deux flacons de 45 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

D

E

F

Soulevez ici

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'ÉTIQUETTE DU FLACON

Kit de deux flacons de 45 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Winrevair 45 mg poudre pour injection
sotatercept
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

45 mg

6. AUTRE

MSD

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

Kit de deux flacons de 45 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Winrevair 45 mg

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

MSD

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR - CARTON EXTERIEUR

Kit de un flacon de 60 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Winrevair 60 mg poudre et solvant pour solution injectable
sotatercept

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 60 mg de sotatercept. La concentration de la solution reconstituée est 50 mg/mL et 1,2 mL peuvent être prélevés.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique monohydraté (E330), citrate sodique (E331), polysorbate 80 (E433), saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon 60 mg (poudre), 1 seringue préremplie (solvant), 1 dispositif de transfert, 1 seringue doseuse, 1 aiguille, 4 lingettes alcoolisées

60 mg



5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice et le livret avant utilisation.
Usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1850/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Winrevair 60 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

19. AUTRE – MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA FACE INTERNE DU RABAT DU CARTON

Plateau supérieur

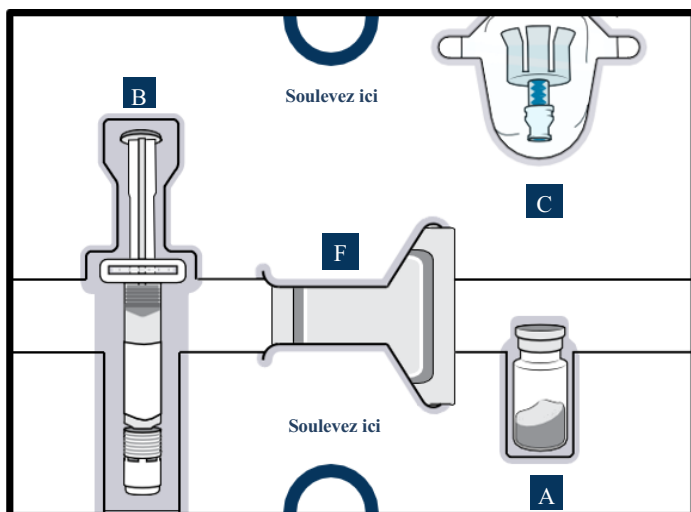
Les éléments du plateau supérieur servent à mélanger le médicament.

A Flaçon de médicament

B Seringue préremplie (solvant)

C Dispositif de transfert

F Lingettes alcoolisées



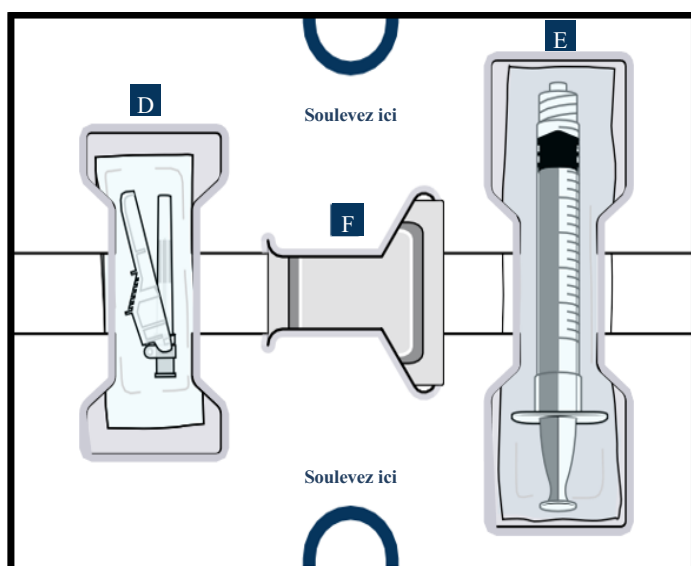
Plateau inférieur

Les éléments du plateau inférieur servent à injecter le médicament.

D Aiguille

E Seringue doseuse pour injection

F Lingettes alcoolisées



Important : Ne pas utiliser **Winrevair** avant que votre professionnel de santé ne vous ait montré, à vous ou à votre aidant, la manière appropriée de préparer et d'injecter ce médicament. Veuillez lire **les Instructions pour l'Utilisation** avant d'utiliser Winrevair.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE PLATEAU SUPÉRIEUR DU
CARTON**

Kit de un flacon de 60 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

A
B
C
F

Soulevez ici

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE PLATEAU INFÉRIEUR DU CARTON

Kit de un flacon de 60 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

D
E
F

Soulevez ici

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'ÉTIQUETTE DU FLACON

Kit de un flacon de 60 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Winrevair 60 mg poudre pour injection
sotatercept
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

60 mg

6. AUTRE

MSD

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

Kit de un flacon de 60 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Winrevair 60 mg

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1,3 mL

6. AUTRE

MSD

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR - CARTON EXTERIEUR

Kit de deux flacons de 60 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Winrevair 60 mg poudre et solvant pour solution injectable
sotatercept

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 60 mg de sotatercept. La concentration de la solution reconstituée est 50 mg/mL et 2,4 mL peuvent être prélevés.

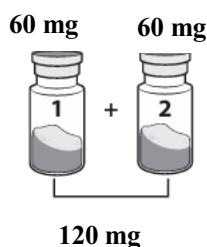
3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique monohydraté (E330), citrate sodique (E331), polysorbate 80 (E433), saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

2 flacons 60 mg (poudre), 2 seringues préremplies (solvant), 2 dispositifs de transfert, 1 seringue doseuse, 1 aiguille, 8 lingettes alcoolisées



5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice et le livret avant utilisation.
Usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver dans l’emballage d’origine afin de le protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D’ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S’IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1850/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D’UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Winrevair 2 x 60 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l’identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

19. AUTRE – MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA FACE INTERNE DU RABAT DU CARTON

Plateau supérieur

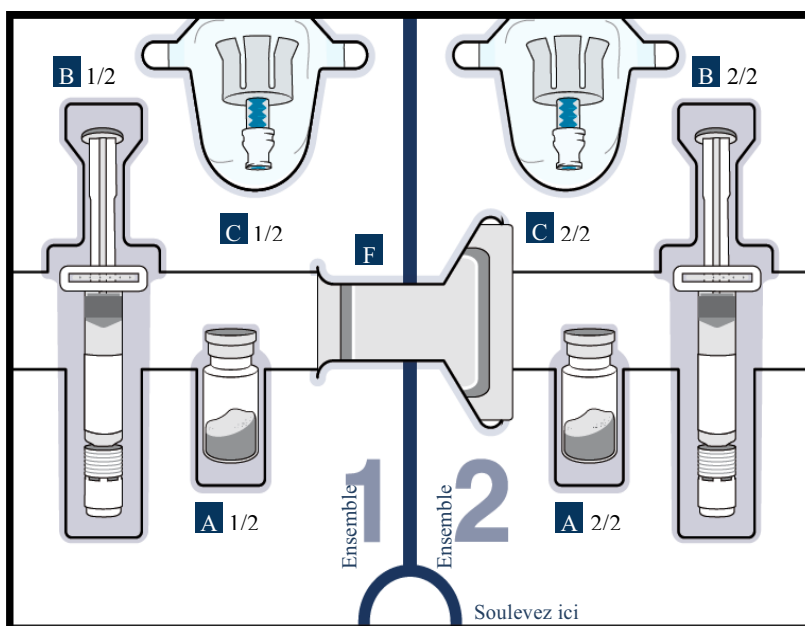
Les éléments du plateau supérieur servent à mélanger le médicament.

A Flacon de médicament

B Seringue préremplie (solvant)

C Dispositif de transfert

F Lingettes alcoolisées



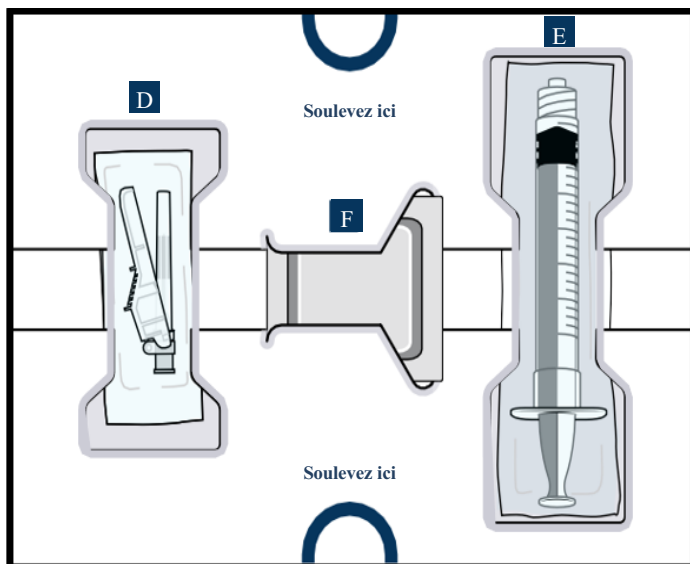
Plateau inférieur

Les éléments du plateau inférieur servent à injecter le médicament.

D Aiguille

E Seringue doseuse pour injection

F Lingettes alcoolisées



Important : Ne pas utiliser Winrevair avant que votre professionnel de santé ne vous ait montré, à vous ou à votre aidant, la manière appropriée de préparer et d’injecter ce médicament. Veuillez lire les **Instructions pour l’Utilisation** avant d’utiliser Winrevair.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE PLATEAU SUPÉRIEUR DU CARTON

Kit de deux flacons de 60 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

Ensemble 1

1/2 A

1/2 B

1/2 C

F

Ensemble 2

2/2 A

2/2 B

2/2 C

Soulevez ici

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE PLATEAU INFÉRIEUR DU CARTON

Kit de deux flacons de 60 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

D
E
F

Soulevez ici

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'ÉTIQUETTE DU FLACON

Kit de deux flacons de 60 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Winrevair 60 mg poudre pour injection
sotatercept
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

60 mg

6. AUTRE

MSD

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

Kit de deux flacons de 60 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Winrevair 60 mg

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1,3 mL

6. AUTRE

MSD

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR - CARTON EXTERIEUR

Boîte de un flacon de 45 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Winrevair 45 mg poudre pour solution injectable
sotatercept

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 45 mg de sotatercept. La concentration de la solution reconstituée est 50 mg/mL et 0,9 mL peuvent être prélevés.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique monohydraté (E330), citrate sodique (E331), polysorbate 80 (E433), saccharose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable

1 flacon 45 mg

45 mg



5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.
Usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver dans l’emballage d’origine afin de le protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D’ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S’IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1850/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D’UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l’information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'ÉTIQUETTE DU FLACON

Boîte de un flacon de 45 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Winrevair 45 mg poudre pour injection
sotatercept
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

45 mg

6. AUTRE

MSD

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR - CARTON EXTERIEUR

Boîte de deux flacons de 45 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Winrevair 45 mg poudre pour solution injectable
sotatercept

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 45 mg de sotatercept. La concentration de la solution reconstituée est 50 mg/mL et 1,8 mL peuvent être prélevés.

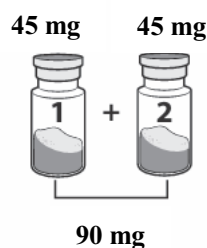
3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique monohydraté (E330), citrate sodique (E331), polysorbate 80 (E433), saccharose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable

2 flacons 45 mg



5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.
Usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1850/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'ÉTIQUETTE DU FLACON

Boîte de deux flacons de 45 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Winrevair 45 mg poudre pour injection
sotatercept
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

45 mg

6. AUTRE

MSD

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR - CARTON EXTERIEUR

Boîte de un flacon de 60 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Winrevair 60 mg poudre pour solution injectable
sotatercept

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 60 mg de sotatercept. La concentration de la solution reconstituée est 50 mg/mL et 1,2 mL peuvent être prélevés.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique monohydraté (E330), citrate sodique (E331), polysorbate 80 (E433), saccharose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable

1 flacon 60 mg

60 mg



5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.
Usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1850/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'ÉTIQUETTE DU FLACON

Boîte de un flacon de 60 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Winrevair 60 mg poudre pour injection
sotatercept
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

60 mg

6. AUTRE

MSD

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR - CARTON EXTERIEUR

Boîte de deux flacons de 60 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Winrevair 60 mg poudre pour solution injectable
sotatercept

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 60 mg de sotatercept. La concentration de la solution reconstituée est 50 mg/mL et 2,4 mL peuvent être prélevés.

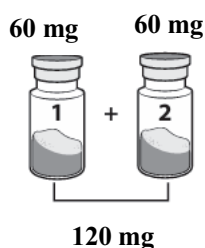
3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique monohydraté (E330), citrate sodique (E331), polysorbate 80 (E433), saccharose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable.

2 flacons 60 mg



5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.
Usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver dans l’emballage d’origine afin de le protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D’ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S’IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1850/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D’UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l’information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l’identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'ÉTIQUETTE DU FLACON

Boîte de deux flacons de 60 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Winrevair 60 mg poudre pour injection
sotatercept
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

60 mg

6. AUTRE

MSD

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Winrevair 45 mg poudre et solvant pour solution injectable Winrevair 60 mg poudre et solvant pour solution injectable sotatercept

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Winrevair et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Winrevair
3. Comment utiliser Winrevair
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Winrevair
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Winrevair et dans quels cas est-il utilisé

Winrevair contient la substance active sotatercept.

Il est utilisé avec d'autres traitements pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez l'**adulte**. L'HTAP se caractérise par une pression sanguine élevée dans les artères des poumons. Dans l'HTAP, ces artères deviennent plus étroites, ce qui rend plus difficile le pompage du sang par le cœur dans ces vaisseaux et entraîne des symptômes tels que la fatigue, des sensations vertigineuses et des difficultés respiratoires.

Winrevair agit sur les causes de l'HTAP responsables du rétrécissement du diamètre des artères de vos poumons. Cela permet au cœur de pomper plus facilement le sang vers vos poumons et d'améliorer votre capacité à être physiquement actif/ve.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Winrevair

N'utilisez jamais Winrevair

- si vous êtes allergique au sotatercept ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si le nombre de plaquettes dans votre sang est régulièrement très bas.

Avertissements et précautions

Winrevair peut augmenter les taux d'hémoglobine dans le sang, diminuer le nombre de plaquettes dans le sang, ou augmenter le risque de saignement grave.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant et pendant l'utilisation de Winrevair si vous avez :

- **des taux élevés d'hémoglobine dans le sang** (une protéine, présente dans les globules rouges, qui transporte l'oxygène).
Cela peut augmenter le risque de formation d'un caillot sanguin qui pourrait bloquer un vaisseau sanguin. Votre médecin vérifiera votre taux d'hémoglobine avec des analyses de sang régulières avant chacune de vos 5 premières injections de Winrevair, et avant chacune des injections suivantes si nécessaire, puis régulièrement au cours de votre traitement avec ce médicament.
- **un faible nombre de plaquettes dans le sang** (cellules sanguines qui aident à la coagulation du sang).
Cela peut entraîner l'apparition d'ecchymoses survenant facilement, des saignements continus lors de coupures et des saignements de nez. Votre médecin vérifiera votre nombre de plaquettes avec des analyses de sang régulières avant chacune de vos 5 premières injections de Winrevair, et avant chacune des injections suivantes si nécessaire, puis régulièrement au cours de votre traitement par ce médicament. Si le nombre de plaquettes dans votre sang est régulièrement très bas, votre médecin ne commencera pas le traitement.
- **des signes et symptômes de saignements graves :**
 - maux de tête persistants
 - nausées
 - faiblesse
 - selles noires ou goudronneuses
 - sang dans vos selles
 - sang rouge vif provenant de vomissements ou de toux
 - crampes abdominales persistantes
 - maux de dos sévères
 - saignements menstruels anormalement abondants

Il s'agit de signes et de symptômes de saignements graves qui peuvent survenir si vous prenez Winrevair et qui sont plus susceptibles de survenir si vous prenez Winrevair avec certains médicaments. Votre médecin vous indiquera comment les reconnaître. Parlez-en à votre médecin si vous remarquez l'un de ces signes ou symptômes. Les saignements graves peuvent entraîner une hospitalisation, la nécessité d'une transfusion sanguine ou d'autres traitements, et peuvent mettre la vie en danger.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou des adolescents âgés de moins de 18 ans. On ne sait pas si ce médicament est sûr et efficace chez les personnes de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Winrevair

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse :

Winrevair peut nuire à votre enfant qui va naître.

Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse. Votre médecin vous fera faire un test de grossesse avant que vous ne commenciez votre traitement et vous devez utiliser une méthode de contraception efficace au cours de votre traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière dose de Winrevair. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien quelles sont les méthodes contraceptives qui vous conviendraient le mieux.

Informez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous pourriez l'être pendant que vous utilisez ce médicament.

Allaitement :

On ne sait pas si Winrevair passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter au cours de votre traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière dose de Winrevair. Demandez à votre médecin ou votre pharmacien quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Fertilité :

Winrevair peut diminuer la fertilité des femmes et des hommes.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que ce médicament affecte votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Winrevair contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Winrevair contient du polysorbate 80

Ce médicament contient 0,20 mg de polysorbate 80 par mL de solution reconstituée. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

3. Comment utiliser Winrevair

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Le schéma posologique recommandé est d'une injection toutes les 3 semaines.

Votre dose

- Votre dose de Winrevair dépend de votre poids corporel et de vos analyses de sang. Vous commencerez votre traitement avec une dose de 0,3 mg/kg, qui sera ensuite augmentée jusqu'à 0,7 mg/kg.
- Votre médecin vous indiquera quelle quantité de Winrevair vous devez recevoir et à quel moment. Il est très important que vous suiviez les instructions de votre médecin.
- Ne prenez pas Winrevair plus souvent que ce que votre médecin vous a indiqué. En cas de doute sur le moment de prendre Winrevair, parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

Votre médecin surveillera votre dose

- Avant chacune de vos 5 premières injections, et avant chacune des injections suivantes si nécessaire, puis régulièrement au cours de votre traitement avec Winrevair, votre médecin effectuera des analyses de sang. C'est ainsi que votre médecin pourra vous surveiller et déterminer la dose qui vous convient le mieux.
- Votre médecin pourra modifier votre dose, reporter votre traitement ou l'arrêter en fonction de votre réponse à Winrevair.

Comment vous utiliserez Winrevair

Vous prendrez Winrevair sous forme d'injection sous la peau (sous-cutanée), uniquement au niveau des sites d'injection suivants :

- **ventre** (abdomen), à au moins 5 cm du nombril, **ou**
- **haut de la cuisse**

Remarque : si votre médecin ou votre infirmière vous fait l'injection, ils peuvent également utiliser le haut de votre bras comme site d'injection car ils ont reçu une formation sur la manière appropriée de le faire.

Avant d'utiliser Winrevair

- Si votre médecin estime que vous ou votre aidant pouvez faire les injections de Winrevair à domicile, vous ou votre aidant devez recevoir une formation. Cette formation vous apprendra la bonne façon de préparer et d'injecter Winrevair. N'essayez pas d'injecter Winrevair avant que votre médecin ne vous ait montré comment le faire de manière appropriée.
- Votre médecin vous indiquera quelle quantité de Winrevair vous devez prendre et à quel moment.
- **Veillez lire la brochure « Instructions pour l'Utilisation »** qui accompagne Winrevair.

Si vous avez utilisé moins ou plus de Winrevair que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé moins ou plus de Winrevair que vous n'auriez dû, parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser Winrevair

Si vous oubliez une injection de Winrevair et qu'il s'est écoulé 3 jours ou moins depuis que vous auriez dû la faire, vous pouvez administrer la dose prescrite immédiatement puis reprenez votre schéma de traitement initial dès la dose suivante. Si vous oubliez une injection de Winrevair et qu'il s'est écoulé plus de 3 jours depuis que vous auriez dû la faire, votre calendrier d'injection doit être modifié, parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

Si vous arrêtez d'utiliser Winrevair

Ne modifiez pas votre dose et n'arrêtez pas de prendre Winrevair sans en parler à votre médecin au préalable.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Informez votre médecin ou votre pharmacien **immédiatement** si vous remarquez :

- Une tendance aux ecchymoses, des saignements prolongés lors de coupures ou des saignements de nez. Il peut s'agir de signes d'un faible nombre de plaquettes (thrombocytopénie). Vos analyses de sang le détermineront.

De plus, votre médecin effectuera des analyses de sang régulières afin de déterminer si vous avez :

- Des taux élevés d'hémoglobine.

Les effets indésirables graves ci-dessus peuvent affecter plus de 1 personne sur 10.

Autres effets indésirables éventuels :

Informez votre médecin ou pharmacien si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10) :

- Maux de tête
- Saignements de nez (épistaxis)
- Veines en forme d'araignée ou minuscules vaisseaux sanguins ressemblant à des lignes roses ou rouges sur la peau (télangiectasies)
- Diarrhée
- Sensations vertigineuses
- Eruption cutanée

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Pression artérielle élevée
- Rougeur cutanée
- Saignement des gencives
- Démangeaisons au site d'injection

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#).* En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Winrevair

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2° C – 8° C). Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Vous devez injecter ce médicament immédiatement après avoir mélangé la poudre avec l'eau stérile pour injection, mais pas plus tard que 4 heures après l'avoir mélangé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Winrevair

- La substance active est le sotatercept. Chaque flacon contient 45 mg ou 60 mg de sotatercept. Après reconstitution, chaque mL de solution contient 50 mg de sotatercept.
- Les autres composants sont
 - Dans la poudre : acide citrique monohydraté (E330), citrate sodique (E331) (voir rubrique 2 « Winrevair contient du sodium »), polysorbate 80 (E433) (voir rubrique 2 « Winrevair contient du polysorbate 80 ») et saccharose.
 - Dans le solvant : eau pour préparations injectables.

Comment se présente Winrevair et contenu de l'emballage extérieur

Winrevair est une poudre et un solvant pour solution injectable (poudre pour injection). La poudre blanche à blanc cassé se présente dans un flacon en verre de 2 mL contenant 45 mg ou 60 mg de sotatercept. Le solvant est une eau pour préparations injectables limpide et incolore contenue dans une seringue préremplie de 1 mL ou 1,3 mL.

Winrevair 45 mg se présente en :

- Boîte contenant 1 flacon 45 mg (poudre), 1 seringue préremplie de 1,0 mL (solvant), 1 dispositif de transfert, 1 seringue doseuse, 1 aiguille et 4 lingettes alcoolisées.
- Boîte contenant 2 flacons 45 mg (poudre), 2 seringues préremplies de 1,0 mL (solvant), 2 dispositifs de transfert, 1 seringue doseuse, 1 aiguille et 8 lingettes alcoolisées.

Winrevair 60 mg se présente en :

- Boîte contenant 1 flacon 60 mg (poudre), 1 seringue préremplie de 1,3 mL (solvant), 1 dispositif de transfert, 1 seringue doseuse, 1 aiguille et 4 lingettes alcoolisées.

- Boîte contenant 2 flacons 60 mg (poudre), 2 seringues préremplies de 1,3 mL (solvant), 2 dispositifs de transfert, 1 seringue doseuse, 1 aiguille et 8 lingettes alcoolisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
 Tel: +420 233 010 111
 dpoc_czechslovak@merck.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@merck.com

España

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
 Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
 malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Tel: 0800 9999000
 (+31 23 5153153)
 medicalinfo.nl@merck.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@merck.com

Polska

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

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.

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)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: + 371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 5204 201

msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>

<----->

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

La poudre et solvant pour solution injectable de Winrevair doit être reconstituée avant utilisation et administrée en une seule injection en fonction du poids du patient (voir rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour le schéma posologique recommandé).

Voir la brochure Instructions pour l'Utilisation fournie avec la notice pour des instructions étape par étape sur la préparation et l'administration de Winrevair poudre et solvant pour solution injectable. Un aperçu des instructions de reconstitution et d'administration est fourni ci-dessous.

Instructions pour la reconstitution

- Sortir le kit du réfrigérateur et attendre 15 minutes pour permettre à la/aux seringue(s) préremplie(s) et au médicament d'atteindre la température ambiante avant la préparation.
- Vérifier la date de péremption du médicament sur le flacon. La poudre doit être blanche à blanc cassé et peut ressembler à un agrégat entier ou brisé.
- Retirer le couvercle du flacon contenant la poudre et nettoyer le bouchon en caoutchouc à l'aide d'une lingette alcoolisée.
- Fixer le dispositif de transfert au flacon.
- Inspecter visuellement la seringue préremplie pour vérifier qu'elle n'est pas endommagée ou ne présente pas de fuites et que l'eau stérile qu'elle contient ne contient pas de particules visibles.
- Casser le capuchon de la seringue préremplie et fixer la seringue au dispositif de transfert.
- Injecter toute l'eau stérile de la seringue dans le flacon contenant la poudre :
 - La seringue préremplie fournie avec le flacon de 45 mg contient 1,0 mL d'eau stérile.
 - La seringue préremplie fournie avec le flacon de 60 mg contient 1,3 mL d'eau stérile.
- Après reconstitution, le flacon de 45 mg peut fournir une dose allant jusqu'à 0,9 mL de médicament et le flacon de 60 mg peut fournir une dose allant jusqu'à 1,2 mL de médicament. La concentration finale après reconstitution est 50 mg/mL.
- Agiter délicatement le flacon pour reconstituer le médicament. Ne pas secouer ou agiter vigoureusement.
- Laisser reposer le flacon jusqu'à 3 minutes pour permettre aux bulles de disparaître.
- Inspecter visuellement la solution reconstituée. Lorsqu'elle est correctement mélangée, la solution reconstituée doit être limpide à opalescente et incolore à légèrement jaune-brunâtre et ne doit pas présenter d'amas ou de poudre.
- Dévisser la seringue du dispositif de transfert et jeter la seringue vide.
- Si un kit en deux flacons a été prescrit, répéter les étapes ci-dessus pour préparer le second flacon.
- Utiliser la solution reconstituée dès que possible, sans dépasser 4 heures après la reconstitution.

Préparation de la seringue doseuse

- Avant de préparer la seringue doseuse, inspecter visuellement la solution reconstituée. La solution reconstituée doit être limpide à opalescente et incolore à légèrement jaune-brunâtre et ne doit pas présenter d'amas ou de poudre.
- Tamponner le dispositif de transfert avec une lingette alcoolisée.
- Retirer la seringue doseuse de son emballage et fixer la seringue au dispositif de transfert.
- Retourner la seringue et le flacon et prélever le volume approprié à injecter, en fonction du poids du patient.
 - Si la dose nécessite l'utilisation de deux flacons, prélever la totalité du contenu du premier flacon et transférer lentement la totalité du contenu dans le second flacon afin de garantir l'exactitude de la dose.
 - Retourner la seringue et le flacon et prélever la quantité de médicament nécessaire.
- Si nécessaire, pousser le piston pour éliminer l'excès de médicament ou d'air de la seringue.
- Retirer la seringue du dispositif de transfert et fixer l'aiguille.

Instructions pour l'administration

Winrevair doit être administré en une seule injection SC.

- Sélectionner le site d'injection sur l'abdomen (à au moins 5 cm du nombril), le haut de la cuisse ou le haut du bras et tamponner avec une lingette alcoolisée. Pour chaque injection, choisir un nouveau site dans une zone non cicatricielle, non sensible, non lésée.
 - En cas d'administration par le patient ou l'aidant, ceux-ci doivent être formés à l'injection uniquement dans l'abdomen ou le haut de la cuisse (voir la brochure « **Instructions pour l'Utilisation** »).
- Effectuer l'injection SC.
- Jeter la seringue vide. Ne pas réutiliser la seringue.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Voir rubrique 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour les instructions sur la traçabilité des médicaments biologiques.

Instructions pour l'utilisation

Winrevair 45 mg poudre et solvant pour solution injectable (kit de 1 flacon)

Winrevair 60 mg poudre et solvant pour solution injectable (kit de 1 flacon)

sotatercept

IMPORTANT : lisez ce livret avant utilisation

Instructions pour l'utilisation

Winrevair 45 mg poudre et solvant pour solution injectable (kit de 1 flacon)

Winrevair 60 mg poudre et solvant pour solution injectable (kit de 1 flacon)

Ce livret contient des instructions sur la façon de préparer et d'injecter Winrevair poudre et solvant pour solution injectable. La notice, également fournie dans l'emballage, contient des informations importantes pour vous.

Dose basée sur le poids du patient

Pour injection sous-cutanée (SC) uniquement (injecter directement sous la peau)

Dans ce livret : **(Important)**

Avant de commencer	4
Information importante pour les professionnels de santé.....	5
Apprenez à connaître les éléments de votre kit	6
Information importante à connaître avant l'injection.....	8
Stockage de votre kit	9
Commencer	10
- Mélanger le médicament en poudre à la forme liquide.....	12
- Prélever la dose prescrite	24
- Injecter le médicament	34
Comment jeter Winrevair	36
Questions fréquemment posées	38

Avant de commencer

Lisez ce livret

Lisez ces instructions du début à la fin avant d'utiliser Winrevair pour la première fois et avant chaque administration. Il peut y avoir de nouvelles informations.

Commencez avec votre médecin ou infirmier(ère)

N'utilisez pas Winrevair jusqu'à ce que votre médecin ou infirmier(ère) vous ait montré, à vous ou à votre aidant(e), la bonne façon de le préparer et de l'injecter. Votre médecin ou infirmier(ère) doit vous montrer comment injecter Winrevair avant de l'utiliser pour la première fois.

Questions ?

Si vous avez des questions sur la façon d'administrer Winrevair ou si vous avez besoin de plus d'informations, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier(ère).



Information importante pour les professionnels de santé

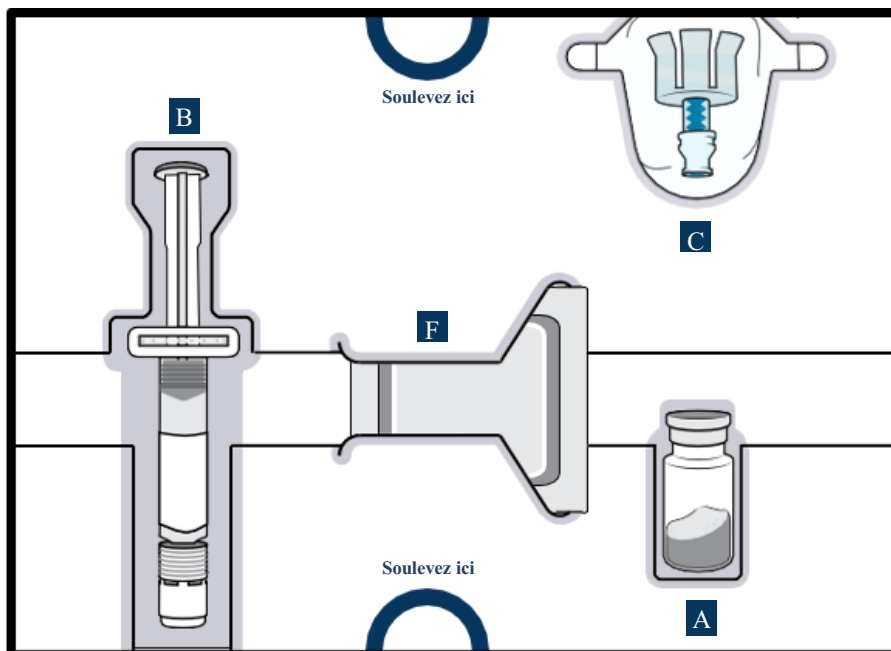
Un professionnel de santé dispensera une formation sur la préparation et l'administration appropriées de Winrevair en suivant étape par étape les "Instructions pour l'Utilisation" (IPU) de ce livret, et décidera si le patient ou l'aidant est en mesure de préparer et d'administrer Winrevair de façon indépendante.

S'assurer que le patient ou l'aidant peut effectuer correctement les opérations suivantes :

1. Reconstituer le médicament
2. Mesurer la quantité correcte de médicament selon la prescription du patient
3. Sélectionner et préparer un site d'injection approprié
4. Injecter le médicament par voie sous-cutanée

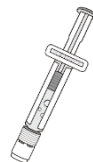
Apprenez à connaître les éléments de votre kit

Plateau supérieur : Utilisé pour **mélanger** le médicament



Poudre de médicament

A ■ 1 Flacon de poudre de médicament de Winrevair

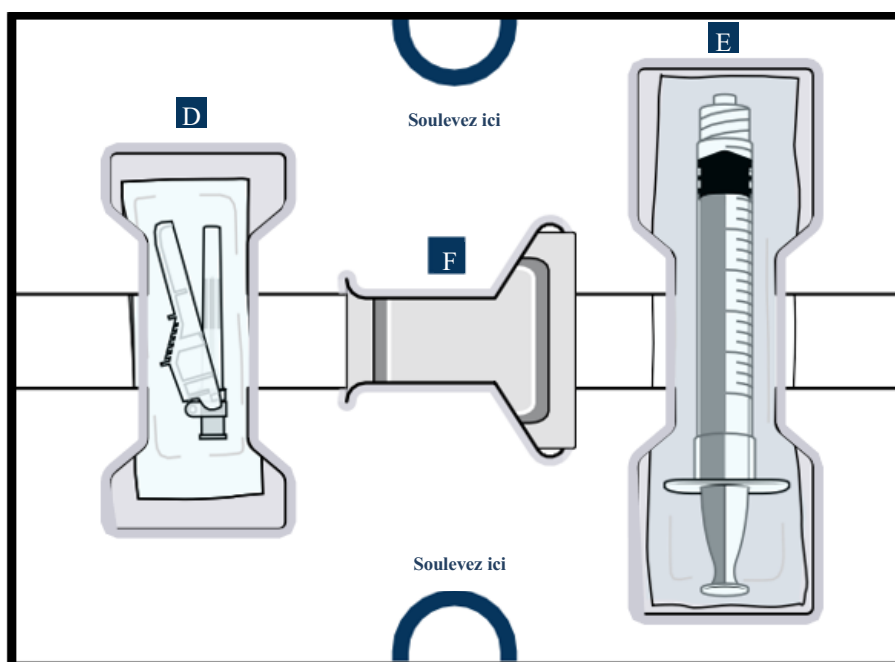


B ■ 1 Seringue préremplie (solvant) avec de l'eau stérile pour mélanger la poudre de médicament dans le liquide

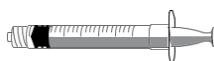


C ■ 1 Dispositif de transfert pour raccorder le flacon et la seringue

Plateau inférieur : Utilisé pour **injecter** le médicament



D ■ 1 Aiguille pour injection



E ■ 1 Seringue doseuse vide pour mesurer, prélever et injecter le médicament



F ■ 4 Lingettes alcoolisées (2 par plateau)

Informations importantes à connaître avant l'injection

- Vous devez mélanger ce produit avant de l'utiliser. Assurez-vous que la poudre de médicament contenue dans le flacon est complètement dissoute lorsque vous l'injectez.
- **Vérifiez la dose prescrite (quantité en 'mL') chaque fois que vous utilisez le produit. La dose prescrite peut changer.**
- Utilisez uniquement les éléments contenus dans le kit pour préparer la dose prescrite.
- Ne pas ouvrir le kit ou mélanger le médicament avant d'être prêt à l'utiliser.
- **Ne réutiliser aucun matériel.** Après votre injection, éliminer les médicaments non utilisés et les fournitures usagées conformément aux exigences locales. Voir pages 36-37 pour plus d'informations.

Stockage de votre kit

- Conservez l'ensemble du kit au réfrigérateur, mais ne le congélez pas.
- Gardez le médicament et les éléments dans le kit et à l'abri de la lumière.
- Tenir le kit hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux.

Commencer

Tout patient ou aidant qui doit préparer et injecter Winrevair doit d'abord être formé par un professionnel de santé et il doit être jugé en mesure d'administrer Winrevair de manière indépendante.

1 Vérifier le produit Winrevair et la date de péremption

Retirez le kit de Winrevair du réfrigérateur.

- ✓ **Vérifiez la date de péremption et recherchez tout signe de détérioration** sur l'emballage ou dans les éléments.

⚠ Si la date de péremption est dépassée ou si le produit est endommagé, ne l'utilisez pas.

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien pour obtenir un nouveau kit.

- ✓ **Vérifiez que vous disposez bien du médicament** prescrit par votre médecin.

2 Laisser le médicament atteindre la température ambiante, rassembler les éléments et lavez-vous les mains

Attendre 15 minutes pour permettre au médicament d'atteindre la température ambiante.

Les médicaments froids sont plus douloureux à injecter.



15 minutes

Avec votre kit, rassemblez ces éléments et trouvez une surface plane et propre où vous préparerez et injecterez votre dose.

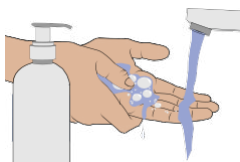


Collecteur
d'objets
piquants,
coupants,
tranchants



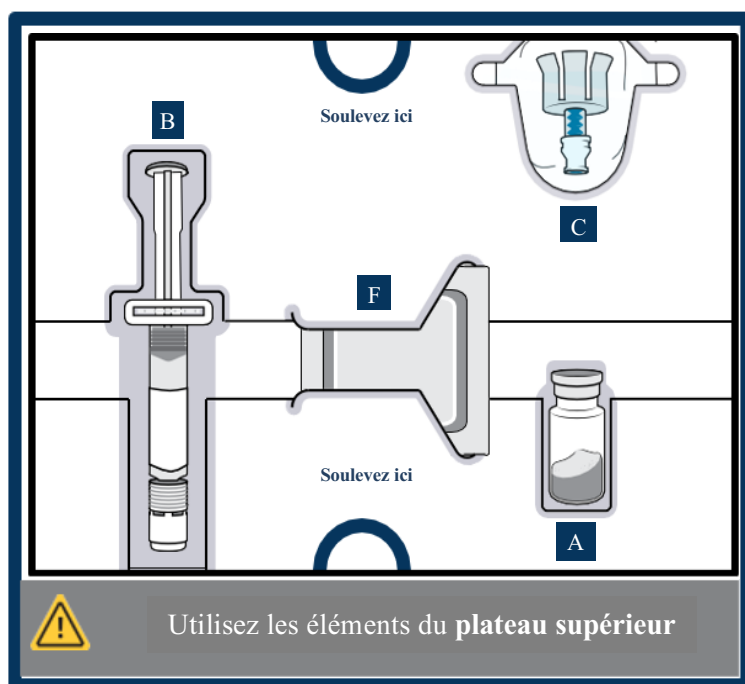
Gaze, boule
de coton ou
bandage

Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.

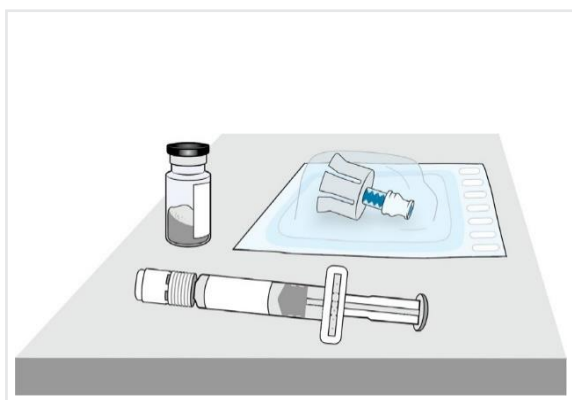


Mélanger la poudre de médicament dans le liquide (Mélanger)

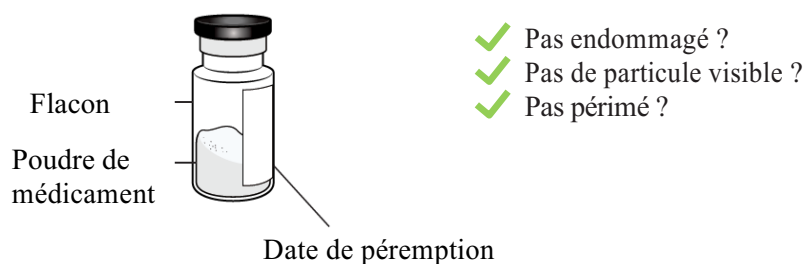
Commencez avec le plateau supérieur



3 Retirer le flacon, la seringue préremplie, et le dispositif de transfert de l'emballage




4a Vérifier le flacon de médicament

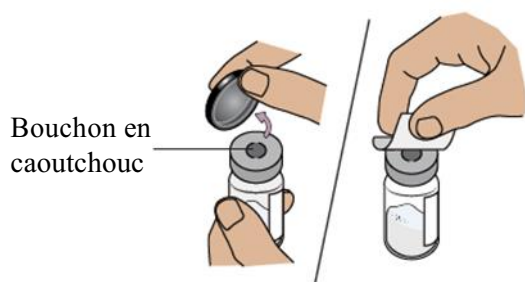


Vérifier l'étiquette du flacon pour **s'assurer que le médicament n'est pas périmé.**

Inspecter visuellement la poudre de médicament. Elle doit être blanche à blanc cassé et peut ressembler à un agrégat entier ou brisé.

 Ne pas utiliser si périmé, endommagé, ou si vous voyez des particules à l'intérieur.

4b Retirer le couvercle en plastique et nettoyer le flacon

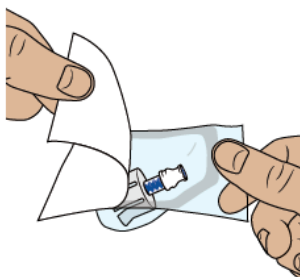


Retirez le couvercle en plastique et **nettoyez le bouchon en caoutchouc à l'extrémité du flacon** à l'aide d'une lingette alcoolisée.

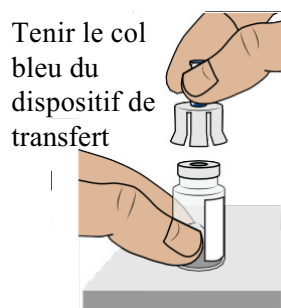
- ⚠ Ne pas utiliser si le bouchon du flacon est manquant
- ⚠ Ne pas toucher le bouchon en caoutchouc nettoyé

Mettez le flacon de côté sur une surface plane et propre.

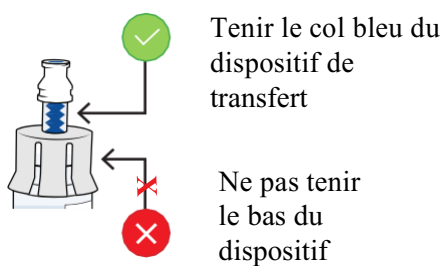
5a Aligner le dispositif de transfert au flacon



Ouvrez l'emballage du dispositif de transfert et retirez-le de son emballage.



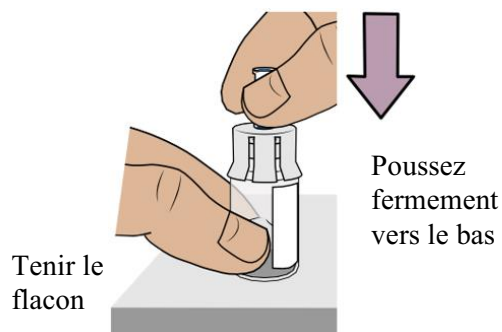
Pour fixer le dispositif de transfert :



Tenir le col bleu du dispositif de transfert et aligner le dispositif de transfert sur le flacon.

⚠ Ne touchez pas l'intérieur du dispositif de transfert afin de le garder propre et évitez les objets tranchants

5b Fixer le dispositif de transfert au flacon



Tenir le flacon avec une main. **Poussez fermement le dispositif de transfert vers le bas** jusqu'à ce qu'il s'enclenche (vous pouvez ressentir une certaine résistance).

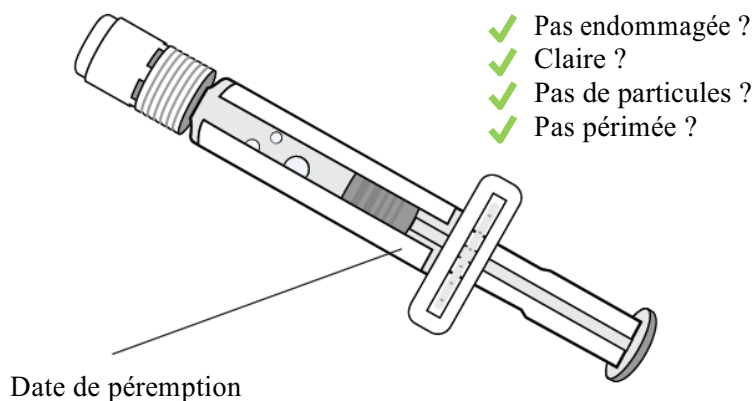
5c Nettoyer le dispositif de transfert



Nettoyez la partie supérieure du dispositif de transfert avec une lingette alcoolisée.

6 Vérifier la seringue préremplie

Vérifiez que le produit n'est pas périmé. Vérifiez visuellement que l'eau stérile contenue dans la seringue préremplie est claire.

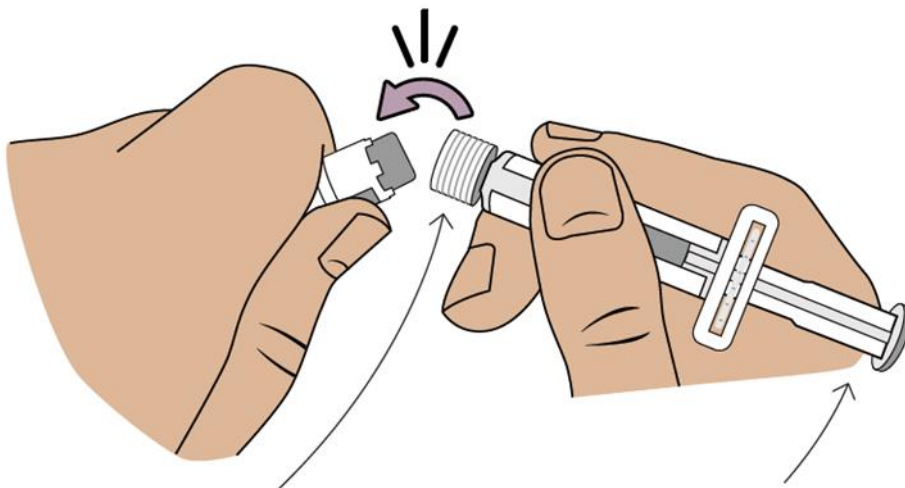


⚠ Ne pas utiliser si vous voyez des résidus, des particules, une décoloration ou si le produit est périmé.

7 Casser le capuchon blanc de la seringue préremplie

Cassez le capuchon de la seringue préremplie le long de la perforation.

Cassez !



⚠ Ne touchez pas l'extrémité de la seringue préremplie

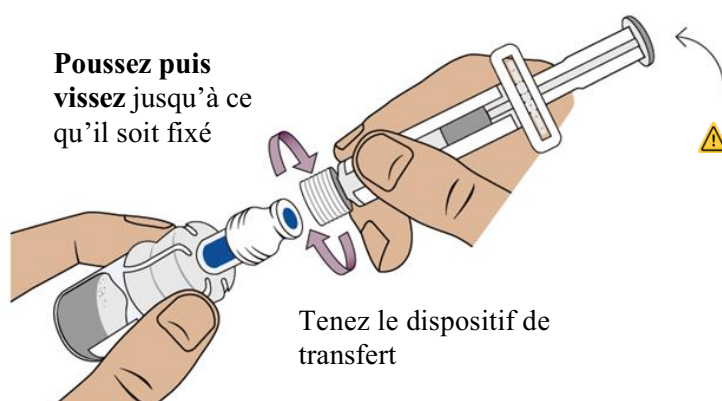
⚠ Ne poussez pas le piston; vous risqueriez de faire couler l'eau stérile

8 Fixer la seringue préremplie au dispositif de transfert

Prenez maintenant le flacon de médicament avec le dispositif de transfert attaché.

Alignez l'extrémité de la seringue préremplie sur le cercle bleu du dispositif de transfert.

Poussez et vissez la seringue préremplie sur le dispositif de transfert jusqu'à ce que vous ne puissiez plus tourner. Pendant la rotation, assurez-vous de tenir le dispositif de transfert.

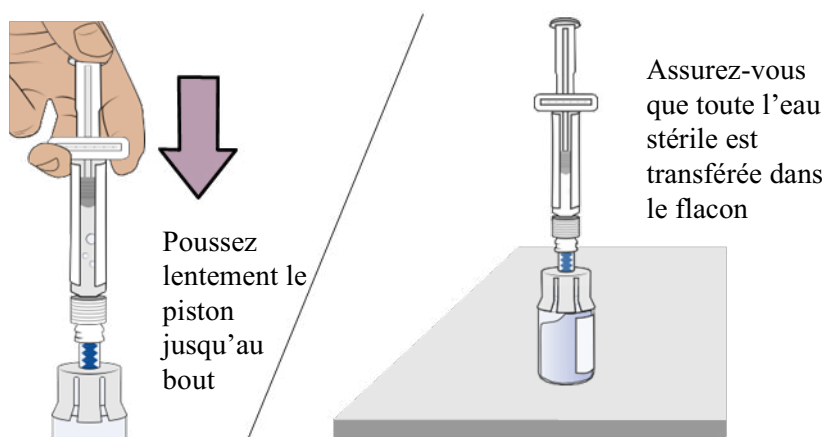


Poussez puis vissez jusqu'à ce qu'il soit fixé

Tenez le dispositif de transfert

⚠ Ne poussez pas le piston ; vous risqueriez de faire couler l'eau stérile

9 Transférer l'eau stérile de la seringue préremplie au flacon



Poussez *lentement* le piston jusqu'au bout pour transférer toute l'eau stérile dans le flacon (le piston se déplacera vers le haut ; ce qui est normal).

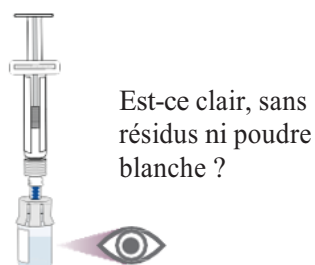
10 Agiter pour mélanger le médicament

Agitez

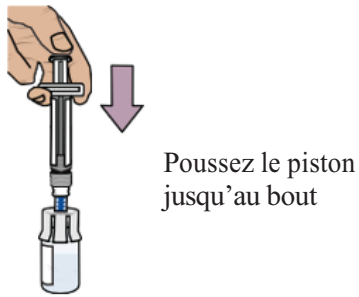


⚠ Ne pas secouer le flacon

Tenir la seringue préremplie et **agitez délicatement le flacon d'un mouvement circulaire** jusqu'à dissolution complète de la poudre. Cela peut prendre jusqu'à **2 minutes**. **Ne pas secouer ou agiter vigoureusement.**

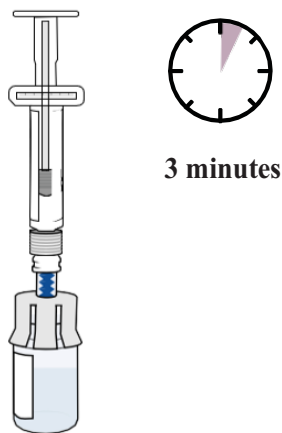


Lorsque le médicament est bien mélangé, il doit être clair. Sinon, répétez cette étape jusqu'à ce qu'il soit clair.



Appuyez à nouveau sur le piston jusqu'au bout pour vous assurer que tout le liquide se trouve dans le flacon car une partie du liquide pourrait être remontée dans la seringue (le piston remontera ; ce qui est normal).

11 Attendre la disparition des bulles



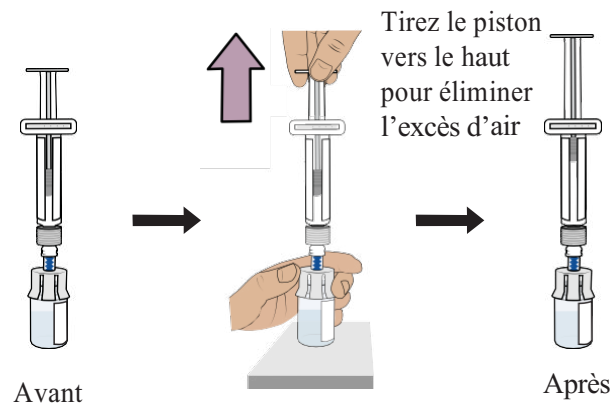
Mettre le flacon de côté et attendre la disparition des bulles.

Cela peut prendre jusqu'à 3 minutes.

- ⚠ Avant de poursuivre, assurez-vous que le médicament contenu dans le flacon :
- ✓ Est clair à opalescent et incolore à légèrement jaune-brunâtre.
 - ✓ Ne contient pas d'amas ou de poudre.
 - ✓ Ne contient pas de grosses bulles.

Il est normal que de la mousse (petites bulles) apparaisse autour des parois du flacon.

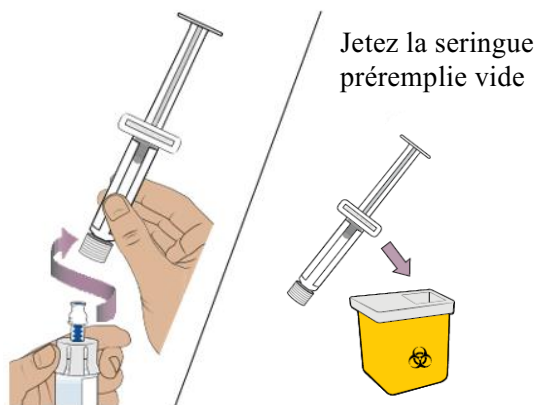
12 Préparer le flacon en éliminant l'excès d'air



Lorsque le flacon est orienté verticalement, **tirez délicatement le piston vers le haut** jusqu'au bout mais veillez à ne pas retirer le piston en dehors de la seringue.

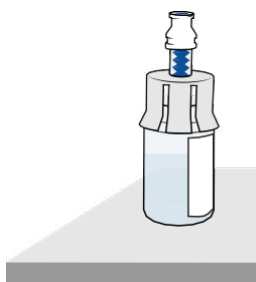
Astuce : Cette étape élimine uniquement l'excès d'air du flacon pour réduire la pression dans le flacon et éviter que le médicament ne se répande lors du retrait de la seringue.

13 Retirer la seringue préremplie du flacon



Tenez le dispositif de transfert et dévissez la seringue du flacon.

Jetez la seringue dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.

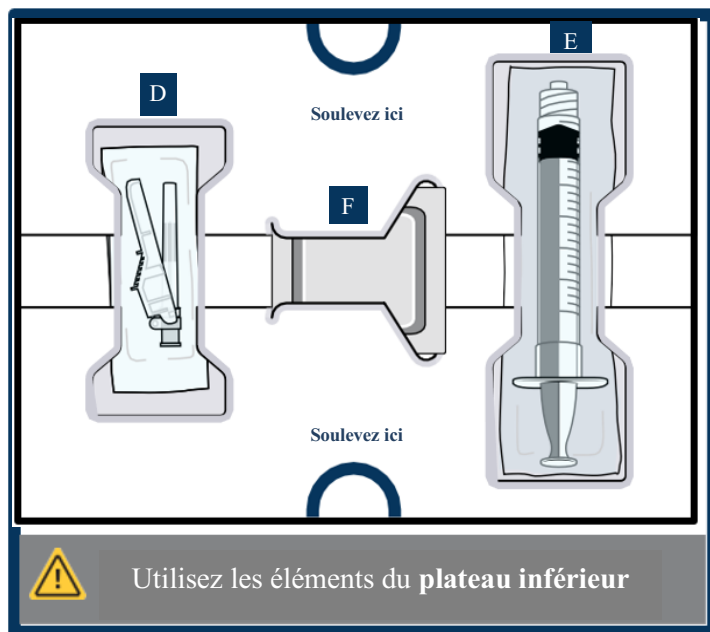


Vous devez avoir un flacon de médicament préparé et prêt à être utilisé dans les étapes suivantes.

Prélever votre dose prescrite (**Prélever**)

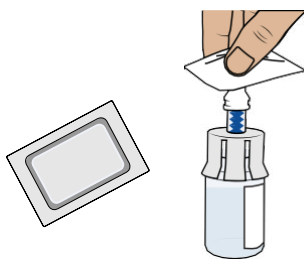
Pour les étapes suivantes, vous aurez besoin :

- Du flacon de médicament mélangé
- Des éléments du plateau inférieur



14 Nettoyer l'embout du dispositif de transfert

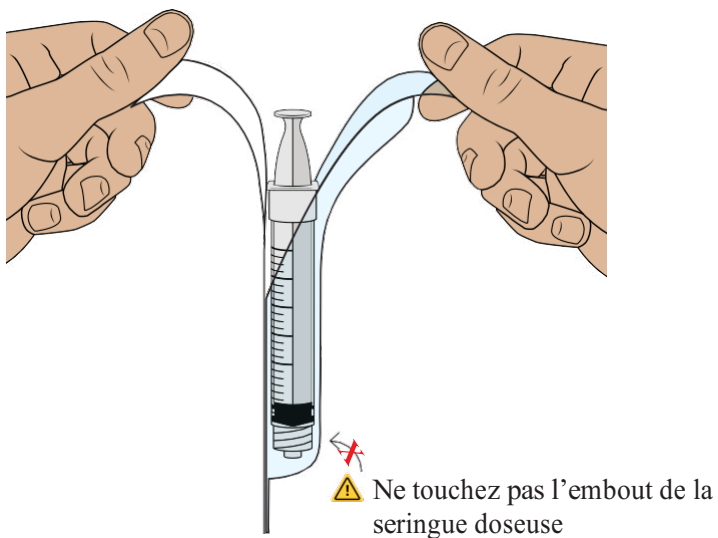
A l'aide d'une nouvelle lingette alcoolisée du plateau inférieur, nettoyez l'embout du dispositif de transfert.



15 Retirer la seringue doseuse vide de son emballage

Prenez la seringue doseuse vide du plateau inférieur et retirez-la de son emballage.

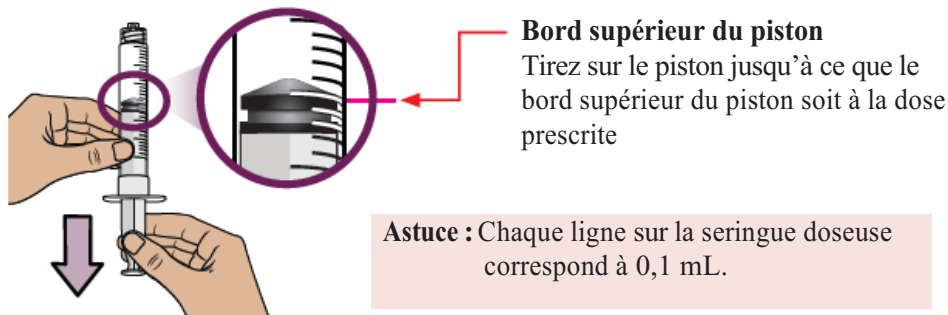
Vous utiliserez cette seringue doseuse pour mesurer la quantité de médicament dont vous avez besoin (en fonction de la dose qui vous a été prescrite).



16 Aspirer l'air de la seringue doseuse

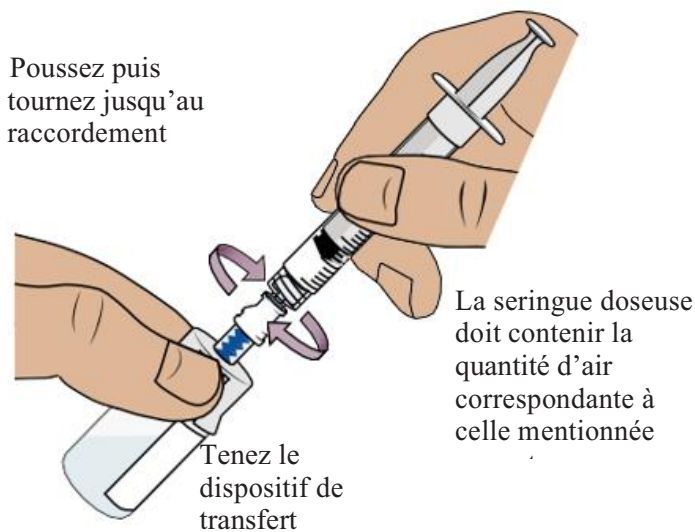
⚠ Vous devez procéder ainsi pour vous assurer que la pression dans le flacon est uniforme et que vous recevez une dose précise.

Tenez la seringue doseuse verticalement et tirez le piston pour **aspirer l'air dans la seringue doseuse**. Arrêtez-vous lorsque vous atteignez la quantité en 'mL' mentionnée sur votre ordonnance.



17 Raccorder la seringue doseuse au flacon

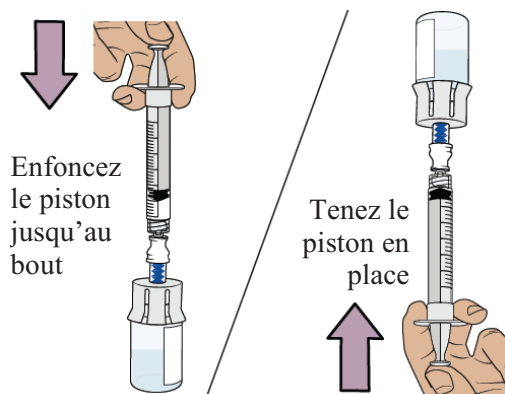
Tout en maintenant le dispositif de transfert, vissez la seringue doseuse jusqu'à l'arrêt.



18 Introduire l'air dans le flacon puis retourner le flacon

Enfoncez le piston jusqu'au bout pour transférer tout l'air dans le flacon.

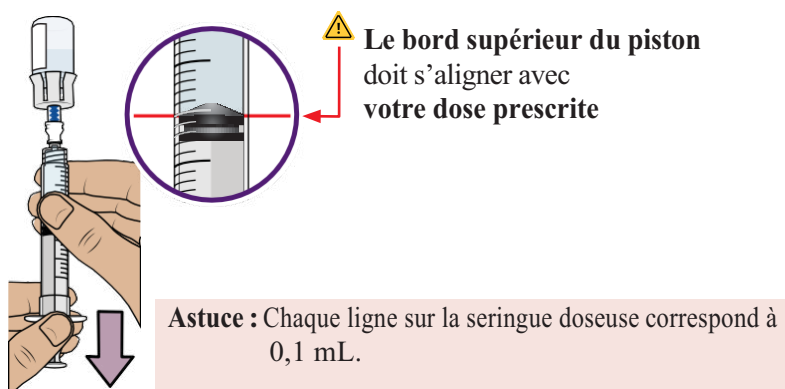
Puis **maintenez le piston en place** avec votre pouce et retournez le flacon.



19 Tirer le piston vers le bas pour prélever votre dose

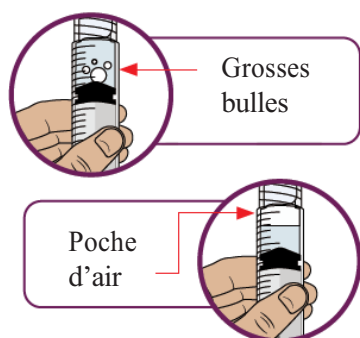
Avec le flacon et la seringue doseuse retournés, **tirez lentement le piston vers le bas**.

Arrêtez-vous lorsque vous atteignez **la quantité en 'mL' indiquée sur votre ordonnance**.



20 Vérifier s'il y a des bulles d'air ou des poches d'air

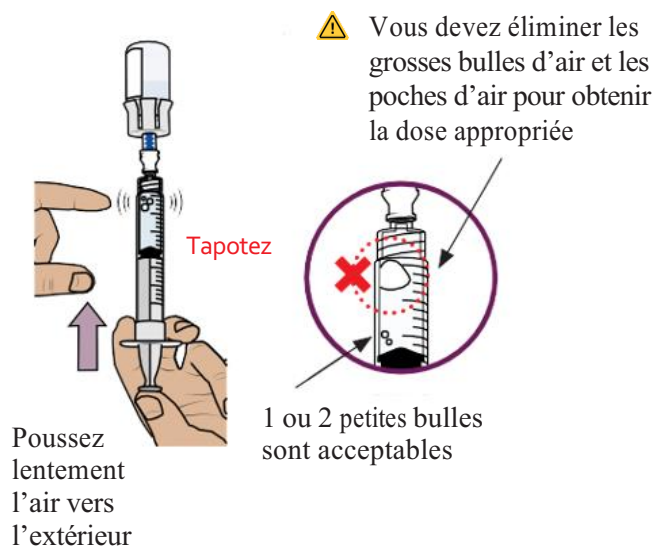
Vérifiez s'il y a de grosses bulles d'air ou une poche d'air dans la seringue. Vous éliminerez l'excès d'air dans les étapes suivantes.



21 Retirer les bulles d'air et les poches d'air

Si vous voyez des bulles d'air ou une poche d'air, tapotez le côté de la seringue doseuse pour déplacer l'air vers le haut.

Poussez lentement le piston vers le haut pour éliminer l'excès d'air.



22 Comparer la quantité à la dose prescrite

Après avoir éliminé l'excès d'air, **comparez la quantité à votre dose prescrite.**

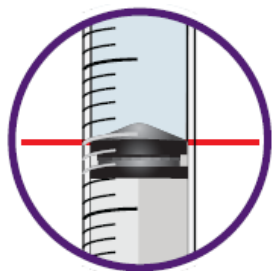
Si vous n'avez pas la quantité prescrite dans votre seringue, tirez *lentement* le piston vers le bas pour prélever davantage de médicament.



Répétez les Etapes 19 à 21 jusqu'à ce que vous atteigniez **votre dose prescrite** et qu'aucune grosse bulle ne soit visible.

23 Confirmation de votre dose prescrite.

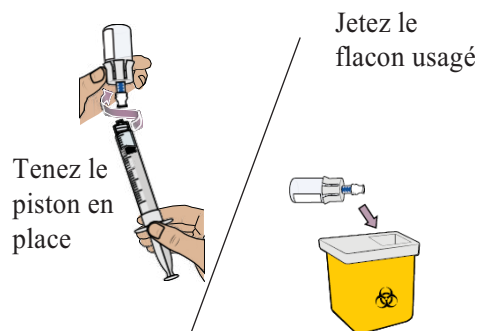
Avant de continuer, vérifiez que vous avez la dose prescrite dans la seringue doseuse.



Le bord supérieur du piston doit correspondre à **votre dose prescrite**

⚠ Si la quantité ne correspond pas à votre dose prescrite, répétez les Etapes 19 à 22.

24 Retirer la seringue doseuse du flacon et la mettre de côté



Maintenez le piston en place avec une main. Avec l'autre main, tenez le dispositif de transfert et dévissez la seringue remplie du flacon.

Jetez le flacon dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.

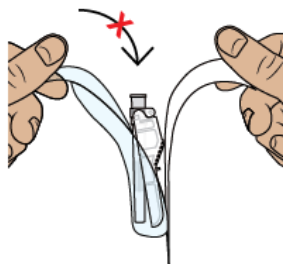


Placez la seringue doseuse remplie sur une surface propre et plane.

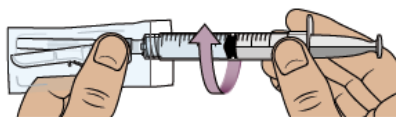
⚠ Ne touchez pas l'embout de la seringue doseuse et ne le laissez pas en contact avec d'autres surfaces.

25 Fixer l'aiguille d'injection

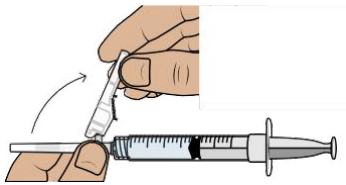
⚠ Ne touchez pas l'embout de l'aiguille



Récupérez l'emballage de l'aiguille du plateau inférieur et ouvrez-le.



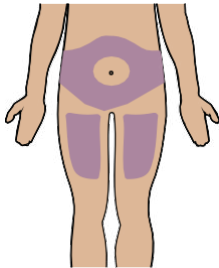
Avec l'aiguille toujours dans l'emballage, **saisissez la base de l'aiguille** et **tournez la seringue doseuse** jusqu'à ce qu'elle s'arrête. Retirez l'emballage de l'aiguille.



Retirez le dispositif de sécurité de l'aiguille et dirigez-le vers la seringue selon l'angle indiqué. Mettez la seringue doseuse sur une surface propre et plane.

⚠ Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille

26 Choisir et nettoyer votre site d'injection



Sélectionnez un site d'injection sur le ventre (abdomen) ou le haut de la cuisse. Si l'injection est faite au niveau du ventre, évitez une zone d'au moins 5 cm autour du nombril.

Sélectionnez un nouveau site pour chaque injection.

⚠ Ne pas injecter sur une peau abîmée, endolorie, meurtrie ou présentant des taches rouges

⚠ Ne pas injecter au travers des vêtements



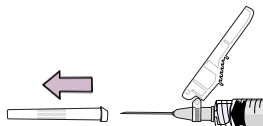
Nettoyez le site d'injection à l'aide d'une nouvelle lingette alcoolisée.

⚠ Ne touchez plus le site d'injection nettoyé

Vous êtes maintenant prêt à injecter le médicament.

Injectez votre médicament (Injectez)

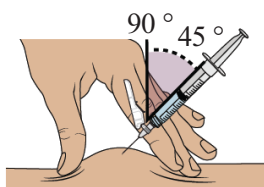
27 Injecter votre médicament



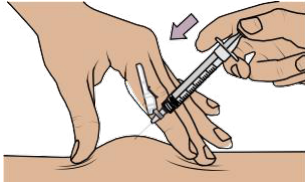
Retirez le capuchon de l'aiguille.

Jetez le capuchon.

⚠ Ne touchez pas le piston avant d'être prêt à injecter afin de ne pas perdre de médicament



Pincez et maintenez délicatement un pli de peau à l'endroit où vous ferez l'injection. Enfoncez l'aiguille d'un **mouvement vif selon un angle de 45° à 90°**. Cela vous aide à injecter directement sous la peau (injection sous-cutanée).

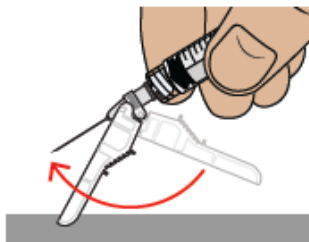


Poussez le piston en exerçant une pression lente et constante jusqu'à ce que la seringue doseuse soit vide. **Confirmez que tout le médicament a été injecté.** Vous pouvez maintenant relâcher le pli cutané.

⚠ Gardez toujours vos doigts éloignés de l'aiguille.



Tout en gardant le piston enfoncé, **retirez l'aiguille de votre peau** en gardant la même inclinaison que lorsque vous l'avez insérée.



Pour remettre en place le dispositif de sécurité, poussez le dispositif contre une surface plane jusqu'à ce que vous entendiez un "clic" et voyez que l'aiguille est recouverte.



Jetez la seringue doseuse et les éléments utilisés dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.

⚠ Ne retirez pas l'aiguille de la seringue doseuse

Comment jeter Winrevair

Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à la protection de l'environnement. Veillez à respecter les exigences locales en matière d'élimination, car elles peuvent différer des recommandations générales ci-dessous.

- Jetez tout flacon usagé (y compris tout reste de liquide de Winrevair), aiguille, flacon et capuchons d'aiguille, ainsi que les seringues usagées dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.
- Ne jetez pas les flacons, seringues ou aiguilles de Winrevair avec vos ordures ménagères.
- **Ne réutilisez aucun des éléments.** Ce produit est jetable et ne doit être utilisé qu'une seule fois.
- **Important :** Gardez toujours le collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants hors de portée des enfants et des animaux domestiques.



Si vous n'avez pas de collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants, vous pouvez utiliser un collecteur à usage domestique qui est :

- fabriqué en plastique robuste,
- peut être fermé avec un couvercle hermétique et résistant aux perforations, sans que des objets tranchants puissent en sortir,
- droit et stable pendant l'utilisation,
- résistant aux fuites, et
- correctement étiqueté pour avertir de la présence de déchets dangereux à l'intérieur du collecteur.

Lorsque votre collecteur est presque plein, vous devrez suivre les directives locales pour savoir comment jeter votre collecteur.

⚠ Ne recyclez pas votre collecteur usagé

Questions fréquemment posées

Que dois-je faire si je saigne au site d'injection ?

Placer immédiatement une boule de coton ou un bandage sur votre peau et exercez une légère pression. Si le saignement continue, appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Où puis-je trouver la quantité prescrite ?

La quantité prescrite en 'mL' figure sur votre ordonnance. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous ne trouvez pas la quantité prescrite.

Que dois-je faire en cas de contact accidentel du médicament avec ma peau ou mon plan de travail ?

Lavez immédiatement la zone touchée avec de l'eau et du savon.

Que dois-je faire si je ne suis pas sûr d'avoir administré correctement la dose prescrite ?

Appelez votre médecin ou votre pharmacien.

Que dois-je faire si le piston de ma seringue doseuse se déplace automatiquement lorsque j'essaie de retirer le médicament du flacon ?

Ne vous inquiétez pas si votre piston se déplace légèrement de lui-même lorsque vous remplissez votre seringue doseuse de médicament.

D'une main, **maintenez le piston en place pour l'empêcher de bouger.**

Avec l'autre main, dévissez le flacon de la seringue doseuse. Une fois dévissé, vous pouvez lâcher le piston en toute sécurité.

Vous pouvez éviter ce mouvement automatique du piston en poussant de l'air dans le flacon avant de remplir votre seringue doseuse de médicament. Reportez-vous aux Etapes 16 à 23 pour des instructions détaillées.

Que dois-je faire si les éléments de mon kit sont endommagés ou compromis (par exemple, décolorés, troubles ou contenant des particules) ?

Si les éléments de votre kit sont endommagés ou compromis, ne l'utilisez pas. Appelez votre médecin ou votre pharmacien pour obtenir un nouveau kit.

Que dois-je faire si mon médicament ne devient pas clair après avoir été mélangé et agité ?

N'utilisez pas le médicament si vous avez agité le flacon pendant environ 2 minutes et l'avez laissé reposer pendant encore 3 minutes, mais que votre flacon reste trouble ou présente des amas, de la poudre ou des particules étrangères. Appelez votre médecin ou votre pharmacien pour obtenir un nouveau kit.

Que dois-je faire si l'eau stérile ne sort pas de la seringue préremplie ?

Vérifiez que le dispositif de transfert est bien fixé au flacon. Sinon, tenez le flacon et appuyez fermement sur le dispositif de transfert pour vous assurer que le dispositif de transfert perce le bouchon en caoutchouc du flacon.

Que dois-je faire si j'ai fait tomber les éléments de mon emballage ?

Ne l'utilisez pas si l'un des éléments est endommagé. En cas de doute, appelez votre médecin ou votre pharmacien pour obtenir un nouveau kit.

Puis-je utiliser mon emballage qui a été laissé en dehors du réfrigérateur ?

Si l'emballage non utilisé a été laissé en dehors du réfrigérateur pendant une période prolongée, veuillez contactez votre médecin ou votre pharmacien avant de procéder.

Dois-je utiliser le médicament mélangé immédiatement ?

Nous vous recommandons d'injecter le médicament immédiatement après l'avoir mélangé mais pas plus tard que 4 heures après l'avoir mélangé. Si cela fait plus de 4 heures, jetez les médicaments mélangés non utilisés. Si vous avez des questions ou si vous avez des doutes sur la procédure, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Comment puis-je obtenir de l'aide pour préparer et effectuer mon injection ?

Si vous avez des questions sur la façon d'administrer correctement Winrevair ou si vous avez besoin de plus d'informations, vous pouvez appeler votre médecin ou votre pharmacien.

Pour toute autre information concernant ce médicament, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien, ou le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché. Vous trouverez les coordonnées du représentant local dans la notice : Information de l'utilisateur.

La dernière date à laquelle ce livret a été révisé est MM/AAAA

Instructions pour l'utilisation
Winrevair 45 mg poudre et solvant pour solution injectable (kit de 2 flacons)
Winrevair 60 mg poudre et solvant pour solution injectable (kit de 2 flacons)
sotatercept

IMPORTANT : lisez ce livret avant utilisation

Instructions pour l'utilisation

Winrevair 45 mg poudre et solvant pour solution injectable (kit de 2 flacons)

Winrevair 60 mg poudre et solvant pour solution injectable (kit de 2 flacons)

Ce livret contient des instructions sur la façon de préparer et d'injecter Winrevair poudre et solvant pour solution injectable. La notice, également fournie dans l'emballage, contient des informations importantes pour vous.

Dose basée sur le poids du patient

Pour injection sous-cutanée (SC) uniquement (injecter directement sous la peau)

Dans ce livret : (Important)

Information importante pour les professionnels de santé	3
Avant de commencer	4
Apprenez à connaître les éléments de votre kit	6
Information importante à connaître avant l'injection.....	8
Stockage de votre kit	9
Commencer	10
- Mélanger le médicament en poudre à la forme liquide.....	12
- Combiner les médicaments des deux flacons	24
- Prélever la dose prescrite	30
- Injecter le médicament	36
Comment jeter Winrevair	38
Questions fréquemment posées	40

! Information importante pour les professionnels de santé

Un professionnel de santé dispensera une formation sur la préparation et l'administration appropriées de Winrevair en suivant étape par étape les "Instructions pour l'Utilisation" (IPU) de ce livret, et décidera si le patient ou l'aidant est en mesure de préparer et d'administrer Winrevair de façon indépendante.

S'assurer que le patient ou l'aidant peut effectuer correctement les opérations suivantes :

1. Reconstituer le médicament
2. Combiner les médicaments des deux flacons
3. Mesurer la quantité correcte de médicament selon la prescription du patient
4. Sélectionner et préparer un site d'injection approprié
5. Injecter le médicament par voie sous-cutanée

Avant de commencer

Lisez ce livret

Lisez ces instructions du début à la fin avant d'utiliser Winrevair pour la première fois et avant chaque administration. Il peut y avoir de nouvelles informations.

Commencez avec votre médecin ou infirmier(ère)

N'utilisez pas Winrevair jusqu'à ce que votre médecin ou infirmier(ère) vous ait montré, à vous ou à votre aidant(e), la bonne façon de le préparer et de l'injecter. Votre médecin ou infirmier(ère) doit vous montrer comment injecter Winrevair avant de l'utiliser pour la première fois.

Questions ?

Si vous avez des questions sur la façon d'administrer Winrevair ou si vous avez besoin de plus d'informations, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier(ère).



Comment utiliser ce médicament

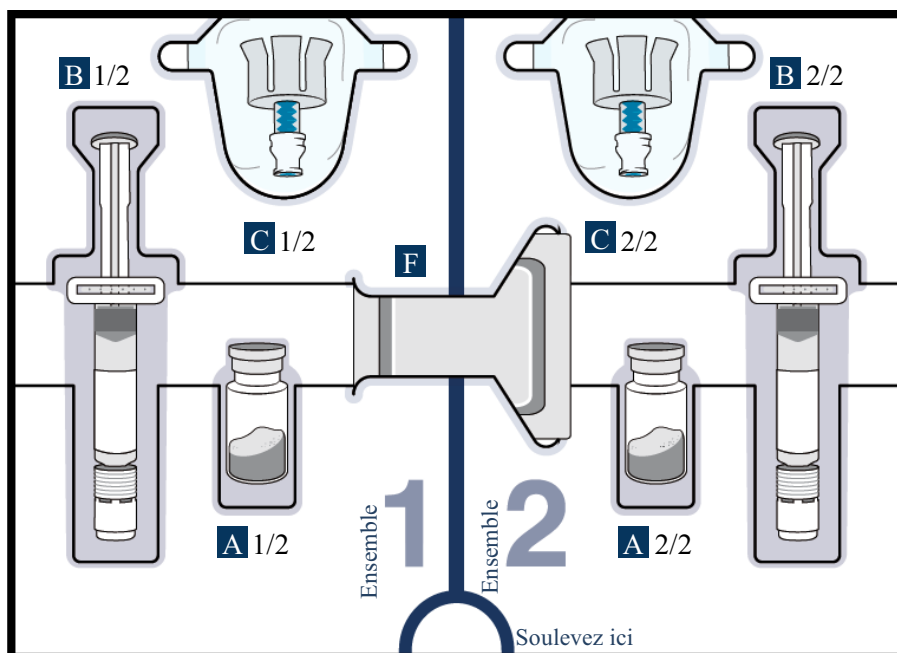
Avant l'injection, assurez-vous de lire les instructions complètes de ce livret afin d'obtenir la bonne dose de médicament.

- **Mélanger** le médicament du flacon 1
- **Mélanger** le médicament du flacon 2
- **Combiner** les médicaments des deux flacons
- **Prélever** votre dose prescrite du flacon 2
- Ensuite, vous serez prêt à **injecter** votre médicament

Passez aux pages suivantes pour obtenir des instructions étape par étape.

Apprenez à connaître les éléments de votre kit

Plateau supérieur : Utilisé pour **mélanger** le médicament



Poudre de médicament

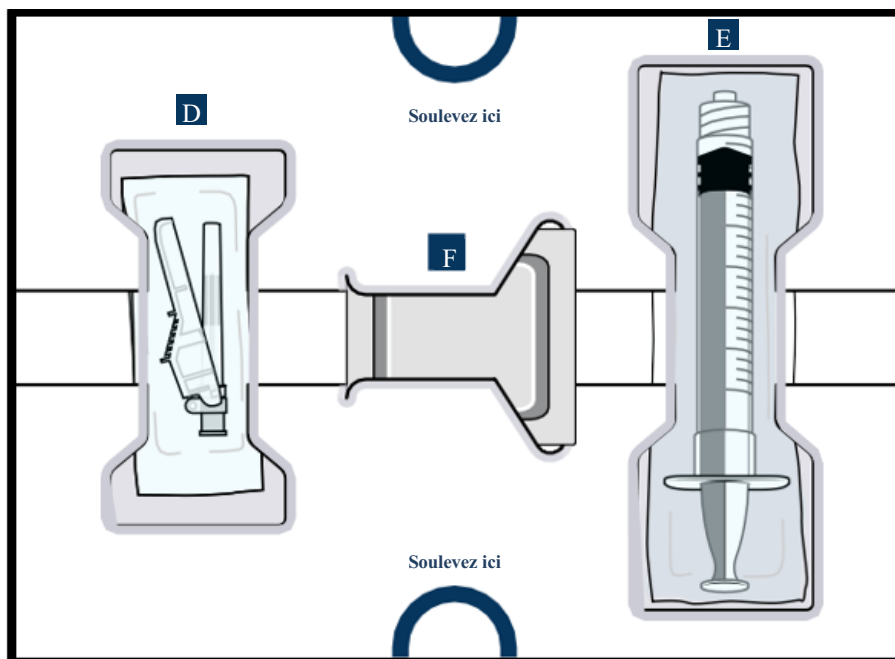
A ■ 2 Flacons de poudre de médicament de Winrevair



B ■ 2 Seringues préremplies (solvant) avec de l'eau stérile pour mélanger la poudre de médicament dans le liquide



C ■ 2 Dispositifs de transfert pour raccorder le flacon et la seringue



D – 1 Aiguille pour injection



E 1 Seringue doseuse vide pour mesurer, prélever et injecter le médicament



F 8 Lingettes alcoolisées (4 sur chaque plateau)

Informations importantes à connaître avant l'injection

- Vous devez mélanger ce produit avant de l'utiliser. Assurez-vous que la poudre de médicament contenue dans le flacon est complètement dissoute lorsque vous injectez
- **Vérifiez la dose prescrite (quantité en 'mL') chaque fois que vous utilisez le produit. La dose prescrite peut changer.**
- Utilisez uniquement les éléments contenus dans le kit pour préparer la dose prescrite.
- Ne pas ouvrir le kit ou mélanger le médicament avant d'être prêt à l'utiliser.
- **Ne réutiliser aucun matériel.** Après votre injection, éliminez les médicaments non utilisés et les fournitures usagées conformément aux exigences locales. Voir pages 38-39 pour plus d'informations.

Stockage de votre kit

- Conservez l'ensemble du kit au réfrigérateur, mais ne le congeler pas.
- Gardez le médicament et les éléments dans le kit et à l'abri de la lumière.
- Tenir le kit hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux.

Commencer

Tout patient ou aidant qui doit préparer et injecter Winrevair doit d'abord être formé par un professionnel de santé et jugé en mesure d'administrer Winrevair de manière indépendante.

1 Vérifier le produit Winrevair et la date de péremption

Retirez le kit de Winrevair du réfrigérateur.

- ✓ **Vérifiez la date de péremption et recherchez tout signe de détérioration** sur l'emballage ou dans les éléments.

⚠ Si la date de péremption est dépassée ou si le produit est endommagé, ne l'utilisez pas. Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien pour obtenir un nouveau kit.

- ✓ **Vérifiez que vous disposez bien du médicament** prescrit par votre médecin.

2 Laisser le médicament atteindre la température ambiante, rassembler les éléments et lavez-vous les mains

Attendre 15 minutes pour permettre au médicament d'atteindre la température ambiante.

Les médicaments froids sont plus douloureux à injecter.



15 minutes

Avec votre kit, rassemblez ces éléments et trouvez une surface plane et propre où vous préparerez et injecterez votre dose.

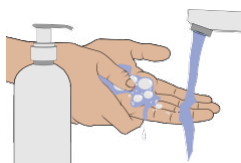


Collecteur d'objets
piquants, coupants,
tranchants



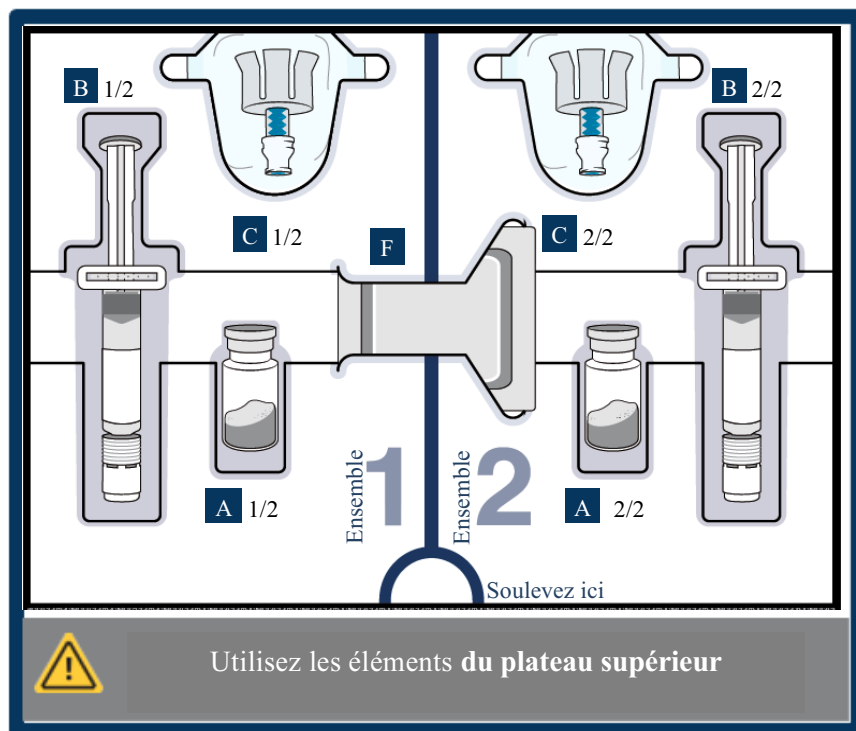
Gaze, boule
de coton ou
bandage

Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.

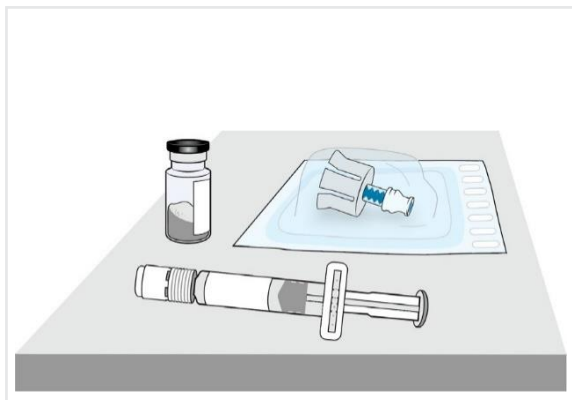


Mélanger la poudre de médicament dans le liquide (Mélanger)

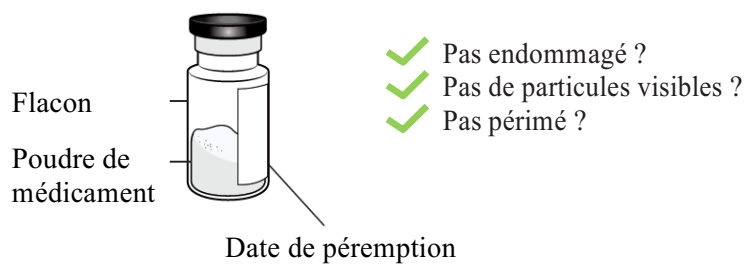
Commencez avec le plateau supérieur



3 Retirer le flacon 1, la seringue préremplie 1, et le dispositif de transfert du flacon 1 du kit



4a Vérifier le médicament et le flacon

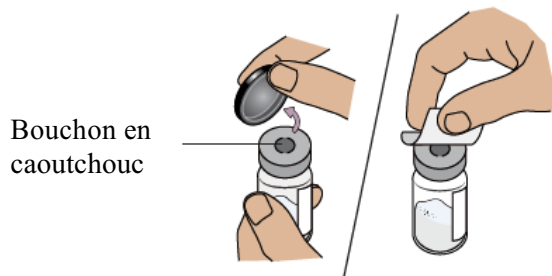


Vérifier l'étiquette du flacon pour s'assurer que le médicament n'est pas périmé.

Inspecter visuellement la poudre de médicament. Elle doit être blanche à blanc cassé et peut ressembler à un agrégat entier ou brisé.

⚠ Ne pas utiliser si périmé, endommagé, ou si vous voyez des particules à l'intérieur

4b Retirer le couvercle en plastique et nettoyer le flacon



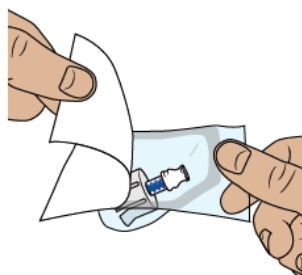
Retirez le couvercle en plastique et **nettoyez le bouchon en caoutchouc à l'extrémité du flacon** à l'aide d'une lingette alcoolisée.

⚠ Ne pas utiliser si le bouchon du flacon est manquant

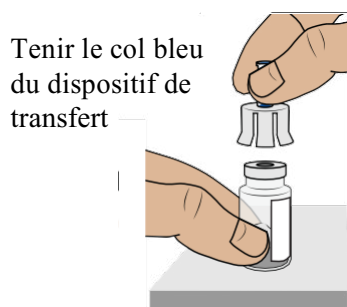
⚠ Ne pas toucher le bouchon en caoutchouc nettoyé

Mettez le flacon de côté sur une surface plane et propre.

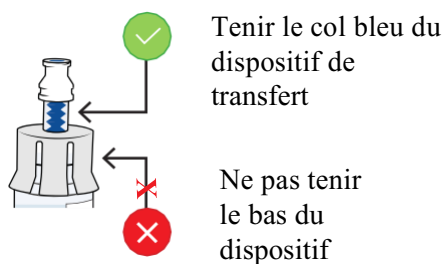
5a Aligner le dispositif de transfert au flacon




Ouvrez l'emballage du dispositif de transfert et retirez-le de son emballage.



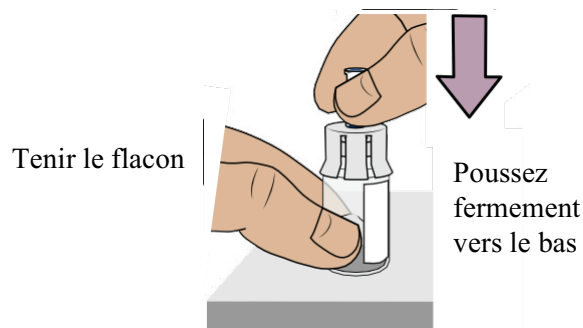
Pour fixer le dispositif de transfert :



Tenir le col bleu du dispositif de transfert et aligner le dispositif de transfert sur le flacon.

 Ne touchez pas l'intérieur du dispositif de transfert afin de le garder propre et évitez les objets tranchants

5b Fixer le dispositif de transfert au flacon



Tenir le flacon avec une main. **Poussez fermement le dispositif de transfert vers le bas** jusqu'à ce qu'il s'enclenche (vous pouvez ressentir une certaine résistance).

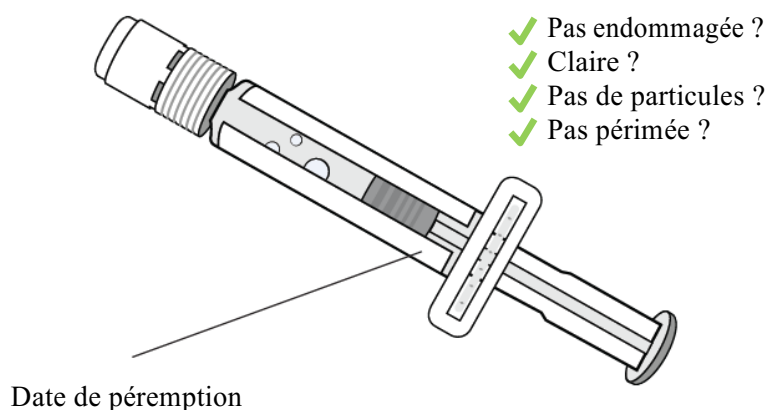
5c Nettoyer le dispositif de transfert



Nettoyez la partie supérieure du dispositif de transfert avec une lingette alcoolisée.

6 Vérifier la seringue préremplie

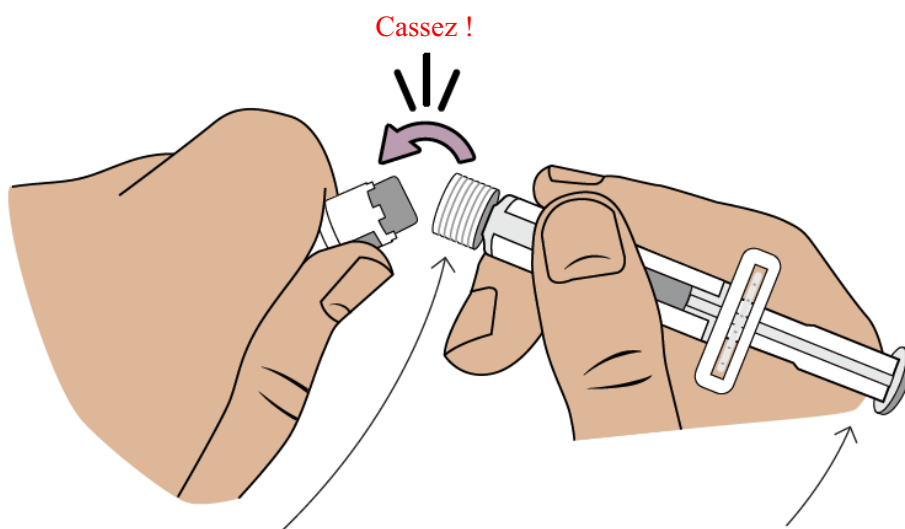
Vérifiez que le produit n'est pas périmé. Vérifiez visuellement que l'eau stérile contenue dans la seringue préremplie est claire.



⚠ Ne pas utiliser si vous voyez des résidus, des particules, une décoloration ou si le produit est périmé

7 Casser le capuchon blanc de la seringue préremplie

Cassez le capuchon de la seringue préremplie le long de la perforation.



⚠ Ne touchez pas l'extrémité de la seringue préremplie

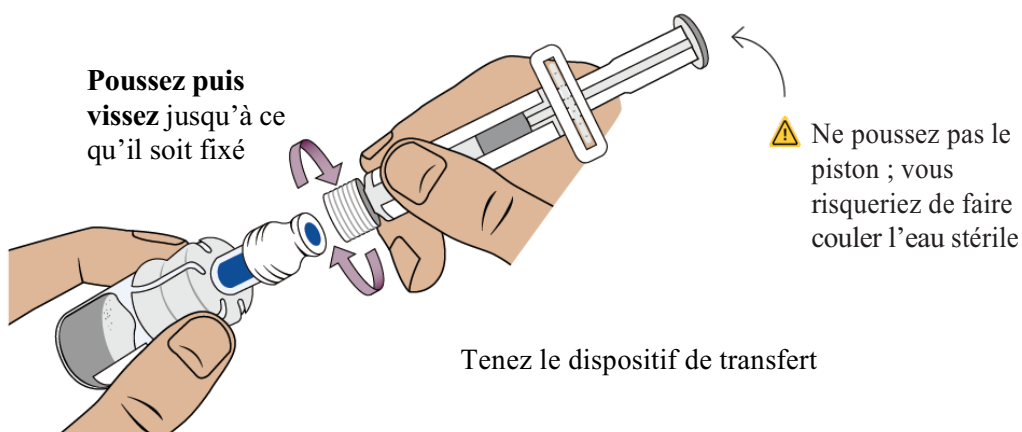
⚠ Ne poussez pas le piston ; vous risqueriez de faire couler l'eau stérile

8 Fixer la seringue préremplie au dispositif de transfert

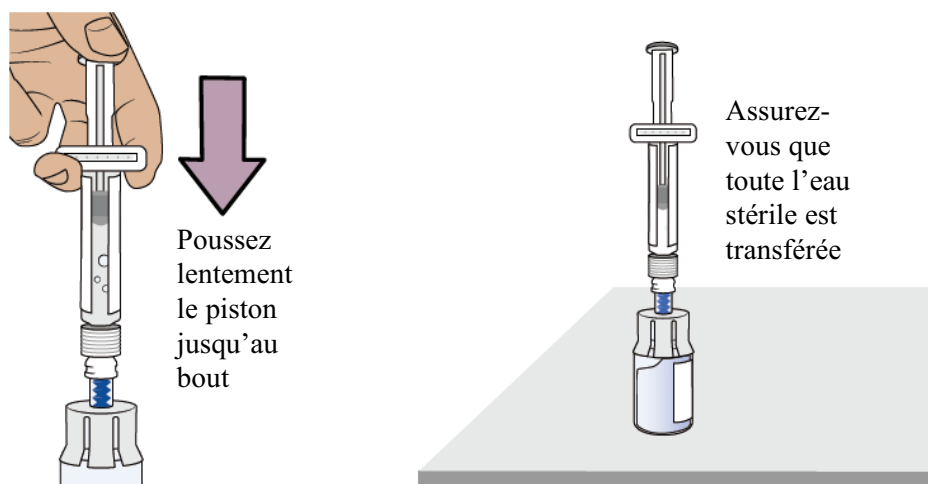
Prenez maintenant le flacon de médicament avec le dispositif de transfert attaché.

Alignez l'extrémité de la seringue préremplie sur le cercle bleu du dispositif de transfert.

Poussez et vissez la seringue préremplie sur le dispositif de transfert jusqu'à ce que vous ne puissiez plus tourner. Pendant la rotation, assurez-vous de tenir le dispositif de transfert.



9 Transférer l'eau stérile de la seringue préremplie au flacon



Poussez *lentement* le piston jusqu'au bout pour transférer toute l'eau stérile dans le flacon (le piston se déplacera vers le haut ; ce qui est normal).

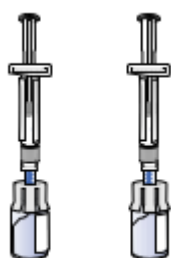
Laissez la seringue préremplie attachée au flacon et mettez-la de côté sur une surface plane.

10 Préparer le flacon 2, la seringue préremplie 2 et le dispositif de transfert 2

Retirez le **flacon 2**, la **seringue préremplie 2** et le **dispositif de transfert 2** du kit.

⚠ Important :

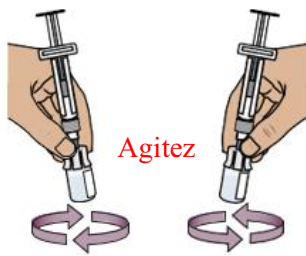
Retournez à la page 13 et répétez les étapes 4 à 9 pour préparer le flacon 2.



Flacon 1 Flacon 2

Arrêtez-vous et vérifiez si vous avez préparé les flacon 1 et flacon 2.
Vous devez préparer les deux flacons avant de passer à l'étape 11.

11 Agiter pour mélanger le médicament

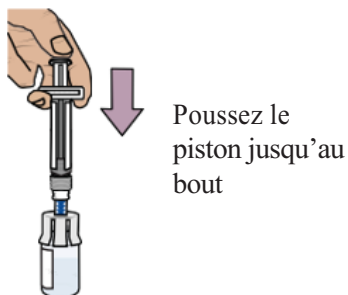


⚠ Ne pas secouer les flacons

Tenir une seringue préremplie dans chaque main et **agitez délicatement les deux flacons d'un mouvement circulaire** jusqu'à dissolution complète de la poudre. Cela peut prendre jusqu'à **2 minutes**. **Ne pas secouer ou agiter vigoureusement.**

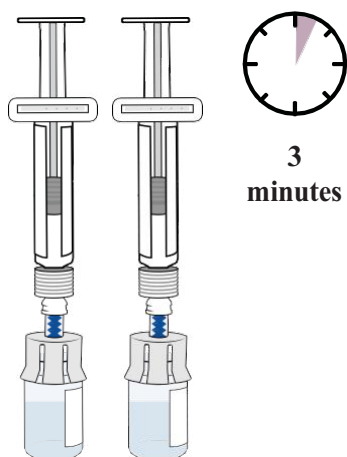


Lorsque le médicament est bien mélangé, il doit être clair. Sinon, répétez cette étape jusqu'à ce qu'il soit clair.



Pour chaque flacon, **appuyez à nouveau sur le piston jusqu'au bout** pour vous assurer que tout le liquide se trouve dans le flacon car une partie du liquide pourrait être remontée dans la seringue (le piston remontera ; ce qui est normal).

12 Attendre la disparition des bulles



Mettre les deux flacons de côté et attendre la disparition des bulles.

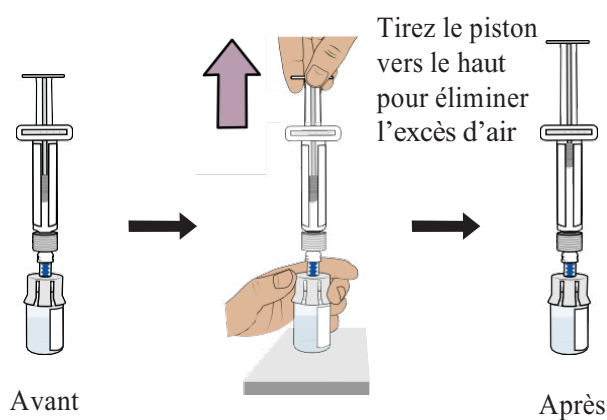
Cela peut prendre jusqu'à 3 minutes.

⚠ Avant de poursuivre, assurez-vous que le médicament contenu dans le flacon :

- ✓ Est clair à opalescent et incolore à légèrement jaune-brunâtre
- ✓ Ne contient pas d'amas ou de poudre
- ✓ Ne contient pas de grosses bulles

Il est normal que de la mousse (petites bulles) apparaisse autour des parois du flacon

13 Préparer le flacon en éliminant l'excès d'air

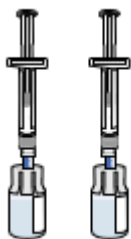


Commencez par l'un ou l'autre flacon. Lorsque le flacon est orienté verticalement, **tirez délicatement le piston vers le haut** jusqu'au bout mais veillez à ne pas retirer le piston en dehors de la seringue.

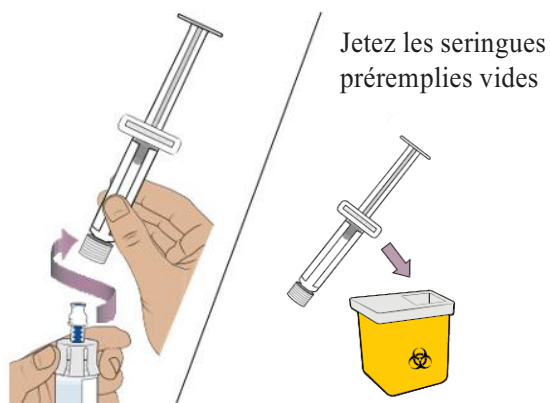
Astuce : Cette étape élimine uniquement l'excès d'air du flacon pour réduire la pression dans le flacon et éviter que le médicament ne se répande lors du retrait de la seringue.

Important :

⚠ Effectuez cette étape pour les **deux** flacons. Arrêtez-vous et vérifiez que les **deux** flacons sont préparés avant de continuer.

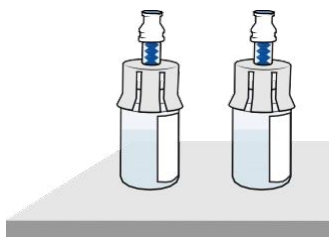


14 Retirer la seringue préremplie du flacon



Tenez les dispositifs de transfert et dévissez les **deux** seringues des flacons.

Jetez les **deux** seringues dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.

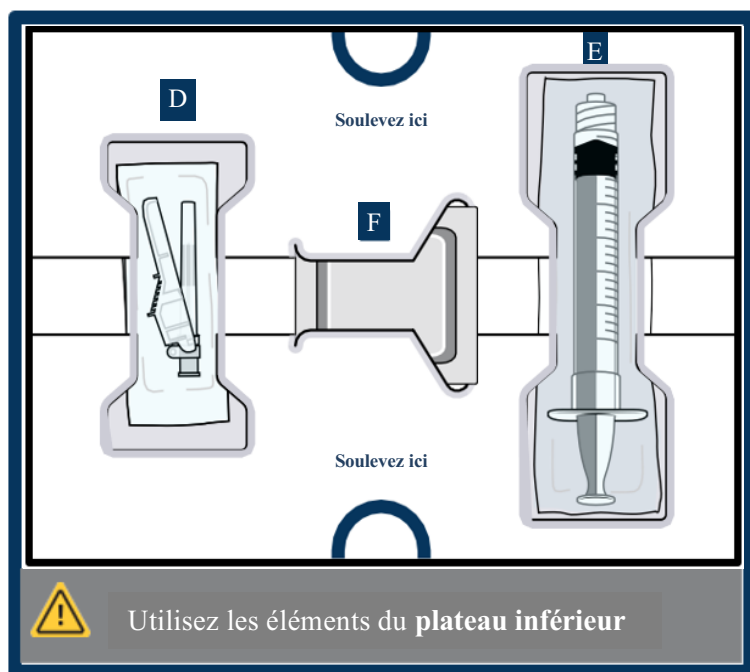


Vous devez avoir 2 flacons de médicament préparés et prêts à être combinés dans les étapes suivantes.

Combiner les médicaments des deux flacons **(Combiner)**

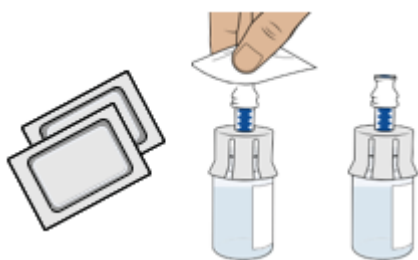
Pour les étapes suivantes, vous aurez besoin :

- Du flacon 1 mélangé et du flacon 2 mélangé
- Des éléments du plateau inférieur



15 Nettoyer les embouts des deux dispositifs de transfert

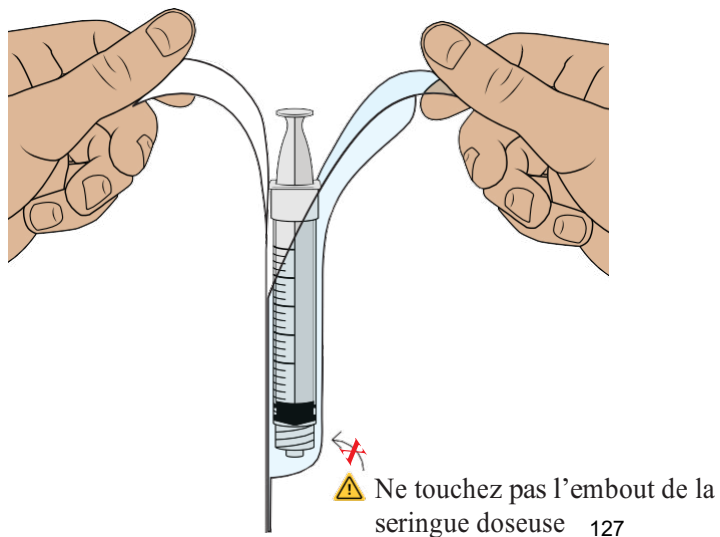
A l'aide de deux nouvelles lingettes alcoolisées du plateau inférieur, nettoyez les embouts des dispositifs de transfert.



16 Retirer la seringue doseuse vide de son emballage

Prenez la seringue doseuse vide du plateau inférieur et retirez-la de son emballage.

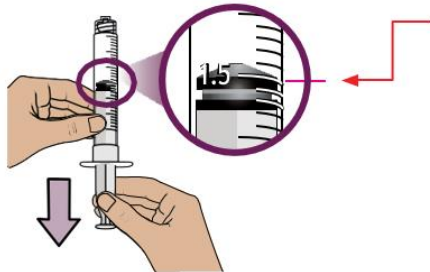
Vous utiliserez cette seringue doseuse pour mesurer la quantité de médicament dont vous avez besoin (en fonction de la dose qui vous a été prescrite).



17 Aspirer l'air de la seringue doseuse

⚠ Vous devez procéder ainsi pour vous assurer que la pression dans le flacon est uniforme et que vous recevez une dose précise.

Tenez la seringue doseuse verticalement et tirez le piston pour **aspirer 1,5 mL d'air**.



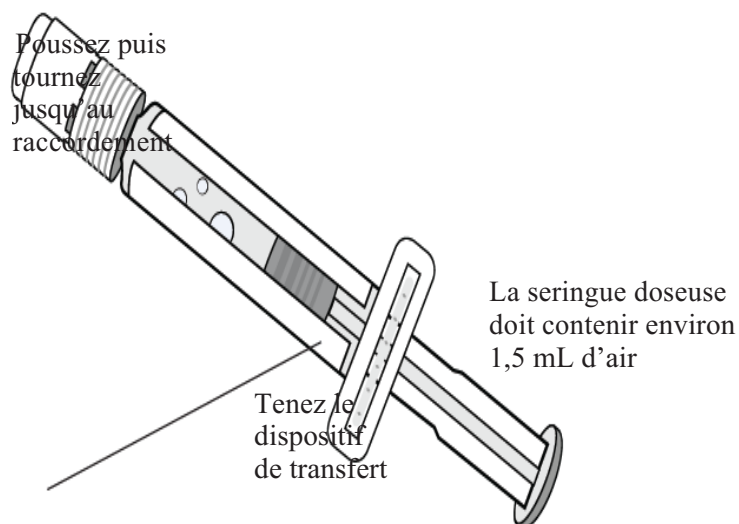
Bord supérieur du piston

Tirez sur le piston jusqu'à ce que le bord supérieur du piston soit à 1,5 mL

Astuce: Chaque ligne sur la seringue doseuse correspond à 0,1 mL.

18 Raccorder la seringue doseuse à l'un des flacons

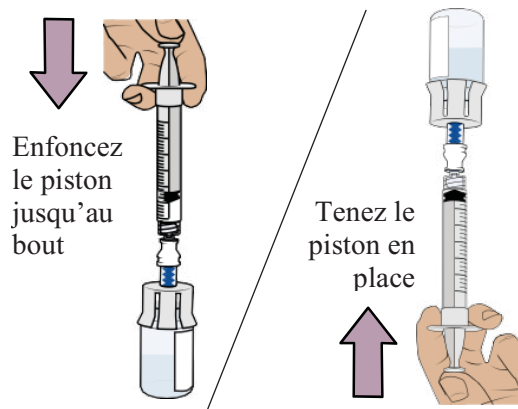
Tout en maintenant le dispositif de transfert, vissez la seringue doseuse jusqu'à l'arrêt.



19 Introduire l'air dans le flacon puis retourner le flacon

Enfoncez le piston jusqu'au bout pour transférer tout l'air dans le flacon.

Puis **maintenez le piston en place** avec votre pouce et retournez le flacon.



20 Vider tout le médicament du 1^{er} flacon

Tirez lentement le piston vers le bas. **Arrêtez à 1,5 mL.**

Cela garantira que tout le médicament dans le flacon se trouve dans la seringue doseuse.

⚠ N'introduisez pas le piston au-delà de 1,5 mL. **Arrêtez à 1,5 mL**

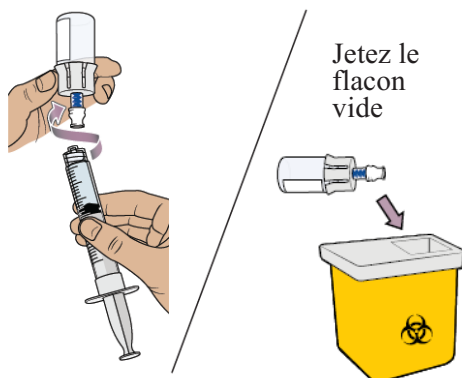
⚠ Veillez à ne pas retirer le piston de la seringue doseuse



21 Retirer le 1^{er} flacon de la seringue doseuse

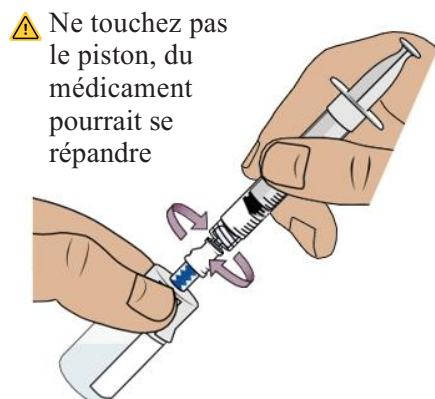
Tenez le dispositif de transfert et dévissez la seringue remplie du flacon.

Jetez le flacon **vide** dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.



22 Fixer la seringue doseuse au 2^{ème} flacon

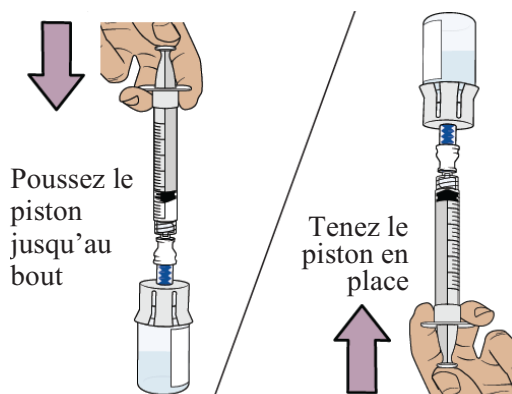
Tout en tenant le dispositif de transfert du 2^{ème} flacon, vissez la seringue doseuse partiellement remplie sur le dispositif de transfert jusqu'à l'arrêt.



23 Vider tout le médicament dans le 2^{ème} flacon, puis retourner le flacon

Poussez *lentement* le piston jusqu'au bout pour transférer **tout le médicament dans le flacon** pour garantir l'exactitude de la dose. Cela permet de combiner le médicament des deux flacons.

Puis **maintenez le piston en place** avec votre pouce et retournez le flacon.

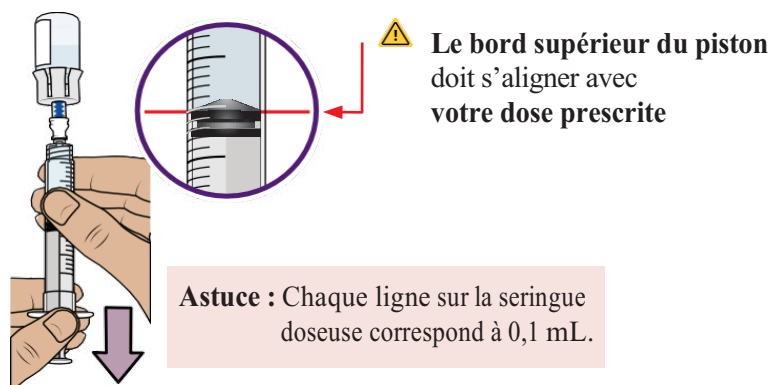


Prélevez votre dose prescrite (Prélevez)

24 Tirer le piston vers le bas pour prélever votre dose

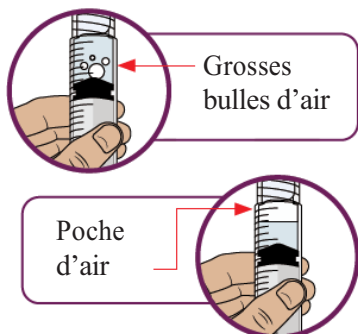
Avec le flacon et la seringue doseuse retournés, **tirez lentement le piston vers le bas**.

Arrêtez-vous lorsque vous atteignez **la quantité en 'mL' indiquée sur votre ordonnance**.



25 Vérifier s'il y a des bulles d'air ou des poches d'air

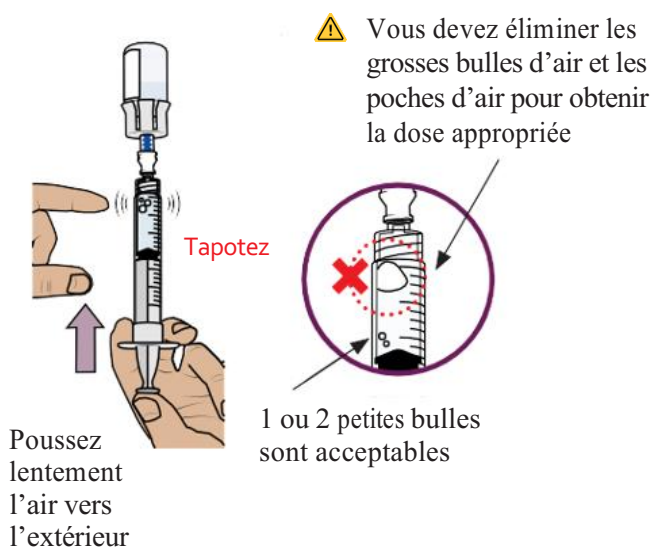
Vérifiez s'il y a de grosses bulles d'air ou une poche d'air dans la seringue. Vous éliminerez l'excès d'air dans les étapes suivantes.



26 Retirer les bulles d'air et les poches d'air

Si vous voyez des bulles d'air ou une poche d'air, tapotez le côté de la seringue doseuse pour déplacer l'air vers le haut.

Poussez *lentement* le piston vers le haut pour éliminer l'excès d'air.



27 Comparer la quantité à la dose prescrite

Après avoir éliminé l'excès d'air, **comparez la quantité à votre dose prescrite.**

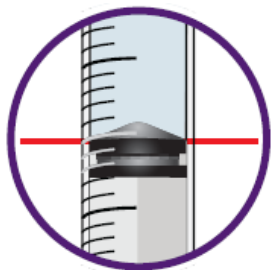
Si vous n'avez pas la quantité prescrite dans votre seringue, tirez *lentement* le piston vers le bas pour prélever davantage de médicament.



Répétez les Etapes 24 à 26 jusqu'à ce que vous atteigniez **votre dose prescrite** et qu'aucune grosse bulle ne soit visible.

28 Confirmation de votre dose prescrite

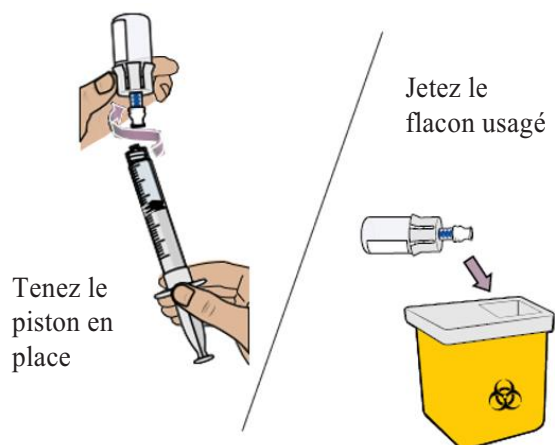
Avant de continuer, vérifiez que vous avez la dose prescrite dans la seringue doseuse.



Le bord supérieur du piston doit correspondre à **votre dose prescrite**

⚠ Si la quantité ne correspond pas à votre dose prescrite, répétez les Etapes 24 à 27.

29 Retirer la seringue doseuse du flacon et la mettre de côté



Tenez le piston en place

Jetez le flacon usagé

Maintenez le piston en place avec une main. Avec l'autre main, tenez le dispositif de transfert et dévissez la seringue remplie du flacon.

Jetez le flacon dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.

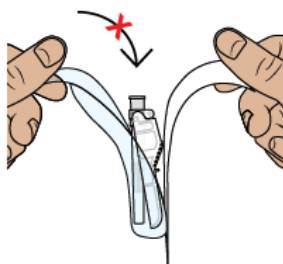


Placez la seringue doseuse remplie sur une surface propre et plane.

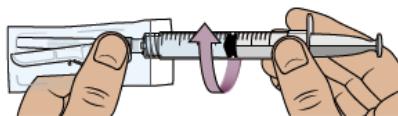
⚠ Ne touchez pas l'embout de la seringue doseuse et ne le laissez pas en contact avec d'autres surfaces.

30 Fixer l'aiguille d'injection

⚠ Ne touchez pas l'embout de l'aiguille



Récupérez l'emballage de l'aiguille du plateau inférieur et ouvrez-le.



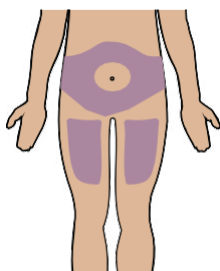
Avec l'aiguille toujours dans l'emballage, **saisissez la base de l'aiguille** et **tournez la seringue doseuse** jusqu'à ce qu'elle s'arrête. Retirez l'emballage de l'aiguille.



Retirez le dispositif de sécurité de l'aiguille et dirigez-le vers la seringue selon l'angle indiqué. Mettez la seringue doseuse sur une surface propre et plane.

⚠ Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille

31 Choisir et nettoyer votre site d'injection



Sélectionnez un site d'injection sur le ventre (abdomen) ou le haut de la cuisse. Si l'injection est faite au niveau du ventre, évitez une zone d'au moins 5 cm autour du nombril.

Sélectionnez un nouveau site pour chaque injection.

⚠ Ne pas injecter sur une peau abîmée, endolorie, meurtrie ou présentant des taches rouges

⚠ Ne pas injecter au travers des vêtements



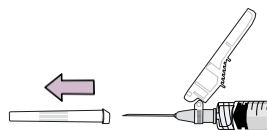
Nettoyez le site d'injection à l'aide d'une nouvelle lingette alcoolisée.

⚠ Ne touchez plus le site d'injection nettoyé

Vous êtes maintenant prêt à injecter le médicament.

Injectez votre médicament

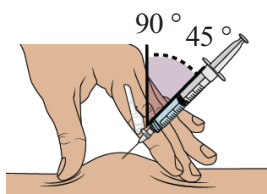
32 Injecter votre médicament (Injecter)



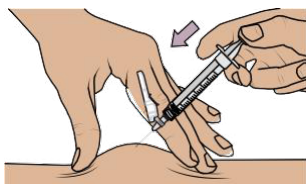
Retirez le capuchon de l'aiguille.

Jetez le capuchon.

⚠ Ne touchez pas le piston avant d'être prêt à injecter afin de ne pas perdre de médicament



Pincez et maintenez délicatement **un pli de peau** à l'endroit où vous ferez l'injection. Enfoncez l'aiguille d'un **mouvement vif selon un angle de 45° à 90°**. Cela vous aide à injecter directement sous la peau (injection sous-cutanée).



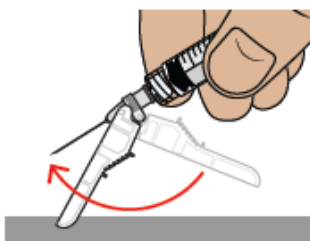
Poussez le piston en exerçant une pression lente et constante jusqu'à ce que la seringue doseuse soit vide. **Confirmez que tout le médicament a été injecté.**

Vous pouvez maintenant relâcher le pli cutané.

⚠ Gardez toujours vos doigts éloignés de l'aiguille.



Tout en gardant le piston enfoncé, **retirez l'aiguille de votre peau** en gardant la même inclinaison que lorsque vous l'avez insérée.



Pour remettre en place le dispositif de sécurité, poussez le dispositif contre une surface plane jusqu'à ce que vous entendiez un "clac" et voyiez que l'aiguille est recouverte.



Jetez la seringue doseuse et les éléments utilisés dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.

 Ne retirez pas l'aiguille de la seringue doseuse

Comment jeter Winrevair

Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à la protection de l'environnement. Veillez à respecter les exigences locales en matière d'élimination, car elles peuvent différer des recommandations générales ci-dessous :

- Jetez tout flacon usagé (y compris tout reste de liquide de Winrevair), aiguille, flacon et capuchons d'aiguille, ainsi que les seringues usagées dans un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants.
- Ne jetez pas les flacons, seringues ou aiguilles de Winrevair avec vos ordures ménagères.
- **Ne réutilisez aucun des éléments.** Ce produit est jetable et ne doit être utilisé qu'une seule fois.
- **Important :** Gardez toujours le collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants hors de portée des enfants et des animaux domestiques.



Si vous n'avez pas de collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants, vous pouvez utiliser un collecteur à usage domestique qui est :

- fabriqué en plastique robuste,
- peut être fermé avec un couvercle hermétique et résistant aux perforations, sans que des objets tranchants puissent en sortir,
- droit et stable pendant l'utilisation,
- résistant aux fuites, et
- correctement étiqueté pour avertir de la présence de déchets dangereux à l'intérieur du collecteur.

Lorsque votre collecteur est presque plein, vous devrez suivre les directives locales pour savoir comment jeter votre collecteur.

 Ne recyclez pas votre collecteur usagé

Questions fréquemment posées

Que dois-je faire si je saigne au site d'injection ?

Placer immédiatement une boule de coton ou un bandage sur votre peau et exercez une légère pression. Si le saignement continue, appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Où puis-je trouver la quantité prescrite ?

La quantité prescrite en 'mL' figure sur votre ordonnance. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous ne trouvez pas la quantité prescrite.

Que dois-je faire en cas de contact accidentel du médicament avec ma peau ou mon plan de travail ?

Lavez immédiatement la zone touchée avec de l'eau et du savon.

Que dois-je faire si je ne suis pas sûr d'avoir administré correctement la dose prescrite ?

Appelez votre médecin ou votre pharmacien.

Que dois-je faire si le piston de ma seringue doseuse se déplace automatiquement lorsque j'essaie de retirer le médicament du flacon ?

Ne vous inquiétez pas si votre piston se déplace légèrement de lui-même lorsque vous remplissez votre seringue doseuse de médicament.

D'une main, **maintenez le piston en place pour l'empêcher de bouger.**

Avec l'autre main, dévissez le flacon de la seringue doseuse. Une fois dévissé, vous pouvez lâcher le piston en toute sécurité.

Vous pouvez éviter ce mouvement automatique du piston en poussant de l'air dans le flacon avant de remplir votre seringue doseuse de médicament. Reportez-vous aux Etapes 17 à 28 pour des instructions détaillées.

Que dois-je faire si les éléments de mon kit sont endommagés ou compromis (par exemple, décolorés, troubles ou contenant des particules) ?

Si les éléments de votre kit sont endommagés ou compromis, ne l'utilisez pas. Appelez votre médecin ou votre pharmacien pour obtenir un nouveau kit.

Que dois-je faire si mon médicament ne devient pas clair après avoir été mélangé et agité ?

N'utilisez pas le médicament si vous avez agité le flacon pendant environ 2 minutes et l'avez laissé reposer pendant encore 3 minutes, mais que votre flacon reste trouble ou présente des amas, de la poudre ou des particules étrangères. Appelez votre médecin ou votre pharmacien pour obtenir un nouveau kit.

Que dois-je faire si l'eau stérile ne sort pas de la seringue préremplie ?

Vérifiez que le dispositif de transfert est bien fixé au flacon. Sinon, tenez le flacon et appuyez fermement sur le dispositif de transfert pour vous assurer que le dispositif de transfert perce le bouchon en caoutchouc du flacon.

Que dois-je faire si j'ai fait tomber les éléments de mon emballage ?

Ne l'utilisez pas si l'un des éléments est endommagé. En cas de doute, appelez votre médecin ou votre pharmacien pour obtenir un nouveau kit.

Puis-je utiliser mon emballage qui a été laissé en dehors du réfrigérateur ?

Si l'emballage non utilisé a été laissé en dehors du réfrigérateur pendant une période prolongée, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien avant de procéder.

Dois-je utiliser le médicament mélangé immédiatement ?

Nous vous recommandons d'injecter le médicament immédiatement après l'avoir mélangé mais pas plus tard que 4 heures après l'avoir mélangé. Si cela fait plus de 4 heures, jetez les médicaments mélangés non utilisés. Si vous avez des questions ou si vous avez des doutes sur la procédure, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Comment puis-je obtenir de l'aide pour préparer et effectuer mon injection ?

Si vous avez des questions sur la façon d'administrer correctement Winrevair ou si vous avez besoin de plus d'informations, vous pouvez appeler votre médecin ou votre pharmacien.

Pour toute autre information concernant ce médicament, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien, ou le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché. Vous trouverez les coordonnées du représentant local dans la notice : Information de l'utilisateur.

La dernière date à laquelle ce livret a été révisé est MM/AAAA

Notice: Information de l'utilisateur

Winrevair 45 mg poudre pour solution injectable Winrevair 60 mg poudre pour solution injectable sotatercept

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Winrevair et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Winrevair
3. Comment est administré Winrevair
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Winrevair
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Winrevair et dans quels cas est-il utilisé

Winrevair contient la substance active sotatercept.

Il est utilisé avec d'autres traitements pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez l'**adulte**. L'HTAP se caractérise par une pression sanguine élevée dans les artères des poumons. Dans l'HTAP, ces artères deviennent plus étroites, ce qui rend plus difficile le pompage du sang par le cœur dans ces vaisseaux et entraîne des symptômes tels que la fatigue, des sensations vertigineuses et des difficultés respiratoires.

Winrevair agit sur les causes de l'HTAP responsables du rétrécissement du diamètre des artères de vos poumons. Cela permet au cœur de pomper plus facilement le sang vers vos poumons et d'améliorer votre capacité à être physiquement actif/ve.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Winrevair

N'utilisez jamais Winrevair

- si vous êtes allergique au sotatercept ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si le nombre de plaquettes dans votre sang est régulièrement très bas.

Avertissements et précautions

Winrevair peut augmenter les taux d'hémoglobine dans le sang, diminuer le nombre de plaquettes dans le sang, ou augmenter le risque de saignement grave.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant et pendant l'utilisation de Winrevair si vous avez :

- **des taux élevés d'hémoglobine dans le sang** (une protéine, présente dans les globules rouges, qui transporte l'oxygène).
Cela peut augmenter le risque de formation d'un caillot sanguin qui pourrait bloquer un vaisseau sanguin. Votre médecin vérifiera vos taux d'hémoglobine avec des analyses de sang régulières avant chacune de vos 5 premières doses de Winrevair, et avant chacune des injections suivantes si nécessaire, puis régulièrement au cours de votre traitement avec ce médicament.
- **un faible nombre de plaquettes dans le sang** (cellules sanguines qui aident à la coagulation du sang).
Cela peut entraîner l'apparition d'ecchymoses survenant facilement, des saignements continus lors de coupures et des saignements de nez. Votre médecin vérifiera votre nombre de plaquettes avec des analyses de sang régulières avant chacune de vos 5 premières injections de Winrevair, et avant chacune des injections suivantes si nécessaire, puis régulièrement au cours de votre traitement par ce médicament. Si le nombre de plaquettes dans votre sang est régulièrement très bas, votre médecin ne commencera pas le traitement.
- **des signes et symptômes de saignements graves :**
 - maux de tête persistants
 - nausées
 - faiblesse
 - selles noires ou goudronneuses
 - sang dans vos selles
 - sang rouge vif provenant de vomissements ou de toux
 - crampes abdominales persistantes
 - maux de dos sévères
 - saignements menstruels anormalement abondants

Il s'agit de signes et de symptômes de saignements graves qui peuvent survenir si vous prenez Winrevair et qui sont plus susceptibles de survenir si vous prenez Winrevair avec certains médicaments. Votre médecin vous indiquera comment les reconnaître. Parlez-en à votre médecin si vous remarquez l'un de ces signes ou symptômes. Les saignements graves peuvent entraîner une hospitalisation, la nécessité d'une transfusion sanguine ou d'autres traitements, et peuvent mettre la vie en danger.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou des adolescents âgés de moins de 18 ans. On ne sait pas si ce médicament est sûr et efficace chez les personnes de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Winrevair

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse :

Winrevair peut nuire à votre enfant qui va naître.

Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse. Votre médecin vous fera faire un test de grossesse avant que vous ne commenciez votre traitement et vous devez utiliser une méthode de contraception efficace au cours de votre traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière dose de Winrevair. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien quelles sont les méthodes contraceptives qui vous conviendraient le mieux.

Informez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous pourriez l'être pendant que vous utilisez ce médicament.

Allaitement :

On ne sait pas si Winrevair passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter au cours de votre traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière dose de Winrevair. Demandez à votre médecin ou votre pharmacien quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Fertilité :

Winrevair peut diminuer la fertilité des femmes et des hommes.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que ce médicament affecte votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Winrevair contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Winrevair contient du polysorbate 80

Ce médicament contient 0,20 mg de polysorbate 80 par mL de solution reconstituée. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

3. Comment est administré Winrevair

Le schéma posologique recommandé est d'une injection toutes les 3 semaines.

Votre médecin surveillera votre dose

- Votre dose de Winrevair dépend de votre poids corporel et de vos analyses de sang. Vous recevrez une première dose de 0,3 mg/kg, puis votre dose sera augmentée à 0,7 mg/kg.
- Avant chacune de vos 5 premières injections, et avant chacune des injections suivantes si nécessaire, puis régulièrement au cours de votre traitement par Winrevair, votre médecin effectuera des analyses de sang. C'est ainsi que votre médecin pourra vous surveiller et déterminer la dose qui vous convient le mieux.
- Votre médecin pourra modifier votre dose, reporter votre traitement ou l'arrêter en fonction de votre réponse à Winrevair.

Comment vous sera administré Winrevair

Winrevair vous sera administré sous forme d'injection sous la peau (sous-cutanée), uniquement au niveau des sites d'injection suivants :

- **ventre** (abdomen), à au moins 5 cm de votre nombril, **ou**
- **haut de la cuisse, ou**
- **haut du bras**

Si on vous a administré plus de Winrevair que vous n'auriez dû

Ce médicament étant administré par un médecin ou un autre professionnel de santé, il est très peu probable que vous receviez une dose incorrecte de Winrevair. Toutefois, si vous avez des doutes, vous devez en informer immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Si vous manquez votre rendez-vous pour recevoir Winrevair

Si vous manquez votre rendez-vous pour recevoir Winrevair, appelez immédiatement votre médecin pour reprogrammer votre rendez-vous.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Informez votre médecin ou votre pharmacien **immédiatement** si vous remarquez :

- Une tendance aux ecchymoses, des saignements prolongés lors de coupures ou des saignements de nez. Il peut s'agir de signes d'un faible nombre de plaquettes (thrombocytopénie). Vos analyses de sang le détermineront.

De plus, votre médecin effectuera des analyses de sang régulières afin de déterminer si vous avez :

- Des taux élevés d'hémoglobine.

Les effets indésirables graves ci-dessus peuvent affecter plus de 1 personne sur 10.

Autres effets indésirables éventuels :

Informez votre médecin ou pharmacien si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10) :

- Maux de tête
- Saignements de nez (épistaxis)
- Veines en forme d'araignée ou minuscules vaisseaux sanguins ressemblant à des lignes roses ou rouges sur la peau (télangiectasies)
- Diarrhée
- Sensations vertigineuses
- Eruption cutanée

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Pression artérielle élevée
- Rougeur cutanée
- Saignement des gencives
- Démangeaisons au site d'injection

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#).* En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Winrevair

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2° C – 8° C). Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Après reconstitution (mélange de la poudre avec l'eau stérile), ce médicament doit être utilisé immédiatement ou au plus tard 4 heures après sa reconstitution.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Tout médicament inutilisé ou déchet, y compris le matériel utilisé pour la reconstitution et l'administration, doit être éliminé conformément à la réglementation locale. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Winrevair

- La substance active est le sotatercept. Chaque flacon contient 45 mg ou 60 mg de sotatercept. Après reconstitution, chaque mL de solution contient 50 mg de sotatercept.
- Les autres composants sont acide citrique monohydraté (E330), citrate sodique (E331) (voir rubrique 2 « Winrevair contient du sodium »), polysorbate 80 (E433) (voir rubrique 2 « Winrevair contient du polysorbate 80 ») et saccharose.

Comment se présente Winrevair et contenu de l'emballage extérieur

Winrevair est une poudre pour solution injectable (poudre pour injection). La poudre blanche à blanc cassé se présente dans un flacon en verre de 2 mL contenant 45 mg ou 60 mg de sotatercept.

Winrevair 45 mg se présente en :

- Boîte contenant 1 flacon de 45 mg de poudre
- Boîte contenant 2 flacons de 45 mg de poudre

Winrevair 60 mg se présente en :

- Boîte contenant 1 flacon de 60 mg de poudre
- Boîte contenant 2 flacons de 60 mg de poudre

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@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@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.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 A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
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)
cyprus_info@merck.com

Latvija

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.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@merck.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>

<----->

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

La poudre pour solution injectable de Winrevair doit être reconstituée avant utilisation et administrée en une seule injection en fonction du poids du patient (voir rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour les instructions de reconstitution et d'administration).

Instructions pour la reconstitution

- Sortir la boîte du réfrigérateur et attendre 15 minutes pour permettre au médicament d'atteindre la température ambiante avant la préparation.
- Vérifier la date de péremption du médicament sur le flacon. La poudre doit être blanche à blanc cassé et peut ressembler à un agrégat entier ou brisé.
- Retirer le couvercle du flacon contenant la poudre et nettoyer le bouchon en caoutchouc à l'aide d'une lingette alcoolisée.
- Reconstituer le contenu du flacon avec de l'eau stérile :
 - Pour chaque flacon de Winrevair 45 mg, injecter 1,0 mL d'eau stérile
 - Pour chaque flacon de Winrevair 60 mg, injecter 1,3 mL d'eau stérileAprès reconstitution, le flacon de 45 mg peut fournir une dose allant jusqu'à 0,9 mL de médicament et le flacon de 60 mg peut fournir une dose allant jusqu'à 1,2 mL de médicament. La concentration finale après reconstitution est 50 mg/mL.
- Agiter délicatement le flacon pour reconstituer le médicament. Ne pas secouer ou agiter vigoureusement.
- Laisser reposer le flacon jusqu'à 3 minutes pour permettre aux bulles de disparaître.
- Inspecter visuellement la solution reconstituée. Lorsqu'elle est correctement mélangée, la solution reconstituée doit être limpide à opalescente et incolore à légèrement jaune-brunâtre et ne doit pas présenter d'amas ou de poudre.
- Si une boîte en deux flacons a été prescrite, répéter les étapes ci-dessus pour préparer le second flacon.
- Utiliser la solution reconstituée dès que possible, mais pas plus tard que 4 heures après la reconstitution.

Instructions pour l'administration

Winrevair doit être administré en une seule injection sous-cutanée.

- Avant de préparer la seringue doseuse, inspecter visuellement la solution reconstituée. La solution reconstituée doit être limpide à opalescente et incolore à légèrement jaune-brunâtre et ne doit pas présenter d'amas ou de poudre.
- Prélever le volume d'injection approprié dans un ou deux flacons, selon le poids du patient.
- Sélectionner le site d'injection sur l'abdomen (à au moins 5 cm du nombril), le haut de la cuisse ou le haut du bras et tamponner avec une lingette alcoolisée. Pour chaque injection, choisir un nouveau site dans une zone non cicatricielle, non sensible, non lésée.
- Effectuer l'injection sous-cutanée.
- Jeter la seringue vide. Ne pas réutiliser la seringue.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Voir rubrique 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour les instructions sur la traçabilité des médicaments biologiques.