

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Winrevair 45 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Winrevair 60 mg polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Winrevair 45 mg polvo y disolvente para solución inyectable

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

Winrevair 60 mg polvo y disolvente para solución inyectable

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

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

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

Polvo: polvo de color blanco a blanquecino.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

Dosis inicial recomendada

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

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

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

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

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

Dosis objetivo recomendada

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dosis olvidadas

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Winrevair es para un sólo uso.

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

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

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Eritrocitosis

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

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

Trombocitopenia grave

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

Hemorragia grave

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

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

Limitación de los datos clínicos

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

Excipientes con efecto conocido

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

Tabla 3: reacciones adversas

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

¹Ver descripción de reacciones adversas seleccionadas.

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

³Ver “Datos de seguridad a largo plazo”.

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

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hemoglobina elevada

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

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

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

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

Trombocitopenia

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

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

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

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

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

Telangiectasia

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

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

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

Presión arterial elevada

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

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

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

Derrame pericárdico

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

Pacientes de edad avanzada

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

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

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

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

Datos de seguridad a largo plazo

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

Inmunogenicidad

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

Eficacia clínica y seguridad

ESTUDIO STELLAR

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ESTUDIO ZENITH

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

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

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

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

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

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

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

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

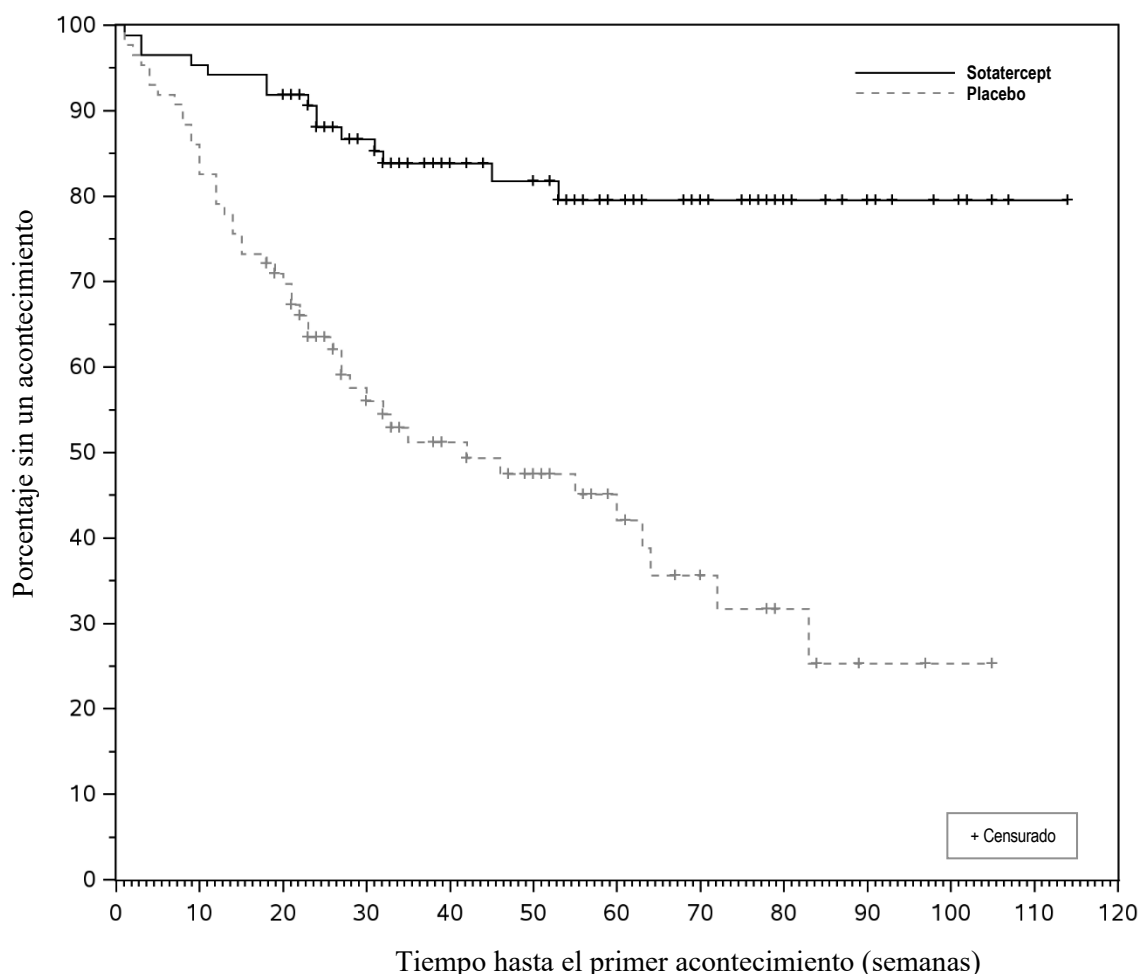
^b Los participantes que experimentaron >1 componente, se cuentan solo para el componente que ocurrió primero.

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

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

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

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



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

n = número de participantes en riesgo

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

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

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

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

ESTUDIO HYPERION

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

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

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

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

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

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

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

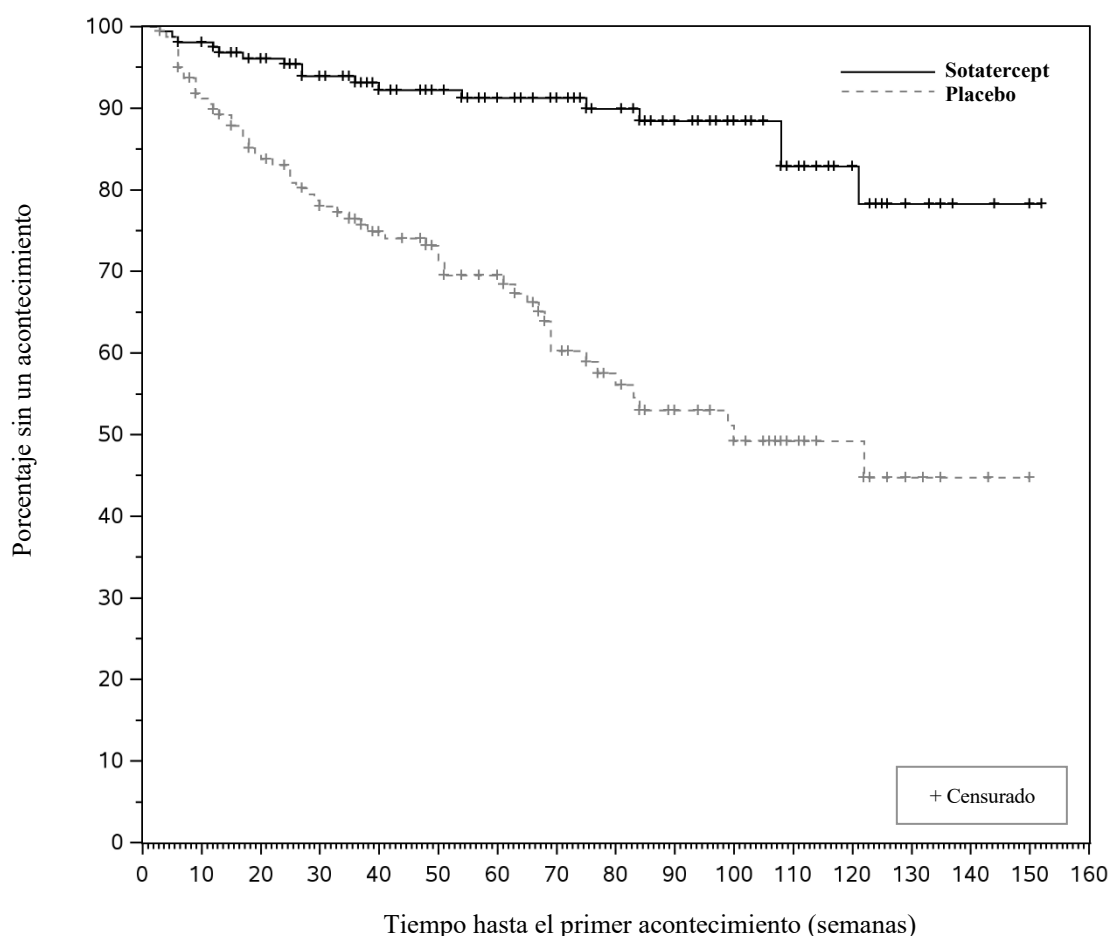
* El análisis de la variable primaria compuesta incluye la primera aparición de un acontecimiento de empeoramiento clínico adjudicado. Se incluyen todas las muertes, independientemente de la adjudicación y de si ocurrieron durante o después del estudio HYPERION, excepto las que ocurrieron después de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

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

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

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

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



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

n = número de participantes en riesgo

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

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

Población pediátrica

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

Sotatercept se cataboliza mediante procesos generales de degradación de proteínas.

Eliminación

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

Poblaciones específicas

Edad, sexo y origen étnico

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

Peso corporal

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Toxicidad a dosis repetidas

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

Toxicidad para la reproducción

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

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

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

4 años

Después de la reconstitución

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

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

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Winrevair 45 mg polvo y disolvente para solución inyectable

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

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

Winrevair 60 mg polvo y disolvente para solución inyectable

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

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Selección del kit de producto adecuado

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

Instrucciones de reconstitución y administración

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

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

Reconstitución

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

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

Preparación de la jeringa dosificadora

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

Administración

Winrevair se debe administrar como una única inyección subcutánea.

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

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Fecha de la primera autorización: 22/agosto/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2026

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