

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar WINREVAIR de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de WINREVAIR.

WINREVAIR™ (sotatercept-csrk) for injection, for subcutaneous use

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2024

INDICACIONES Y USO

WINREVAIR es un inhibidor de la señalización de la activina indicado para el tratamiento de adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 de la OMS) para aumentar la capacidad de ejercicio, mejorar la clase funcional (FC) de la OMS y reducir el riesgo de eventos de empeoramiento clínico. (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- La dosis inicial recomendada es de 0.3 mg/kg mediante inyección subcutánea. (2.1)
- La dosis objetivo recomendada es de 0.7 mg/kg cada 3 semanas mediante inyección subcutánea. (2.2)
- Pueden ser necesarias modificaciones de la dosis debido al aumento de la hemoglobina (Hgb) y la disminución de las plaquetas. Controle la Hgb y las plaquetas antes de cada dosis durante las primeras 5 dosis, o más si los valores son inestables, y controle periódicamente a partir de entonces. (2.3)
- Consulte la información de prescripción completa para obtener instrucciones de preparación y administración. (2.4)

FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

- Para inyección: 45 mg de torta liofilizada o polvo en un vial de dosis única (3)
- Para inyección: 60 mg de torta liofilizada o polvo en un vial de dosis única (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Eritrocitosis: si es grave, puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos y síndrome de hiperviscosidad. Controle la Hgb antes de cada dosis durante las primeras 5 dosis, o más si los valores son inestables, y periódicamente a partir de entonces para determinar si es necesario ajustar la dosis. (5.1)
- Trombocitopenia grave: puede aumentar el riesgo de sangrado. Controle las plaquetas antes de cada dosis durante las primeras 5 dosis, o más si los valores son inestables, y periódicamente a partir de entonces para determinar si es necesario ajustar la dosis. (5.2)
- Sangrado grave: se informaron eventos de sangrado grave y fueron más probables con prostaciclina o agentes antitrombóticos concomitantes o con recuentos bajos de plaquetas. No administre WINREVAIR si el paciente experimenta un sangrado grave. (5.3)
- Toxicidad Embriofetal: puede causar daño fetal. Informe a las mujeres en edad fértil del riesgo potencial para el feto y del uso de anticoncepción efectiva. (5.4, 8.1, 8.3)
- Fertilidad deteriorada: puede afectar la fertilidad femenina y masculina. (5.5, 8.3, 13.1)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$ en pacientes que recibieron WINREVAIR y 5% más que placebo) fueron dolor de cabeza, epistaxis, erupción cutánea, telangiectasia, diarrea, mareos y eritema. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Merck Sharp & Dohme LLC al 1-877-888-4231 o FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Lactancia: no se recomienda la lactancia. (8.2)

Consulte en la sección 17 para la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente autorizado por la FDA.

Revisado: 03/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDOS*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis inicial recomendada
- 2.2 Dosis objetivo recomendada
- 2.3 Modificaciones de dosis por aumento de hemoglobina o plaquetas
Disminución del conteo
- 2.4 Preparación y Administración

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Eritrocitosis
- 5.2 Trombocitopenia grave
- 5.3 Sangrado grave
- 5.4 Toxicidad Embriofetal
- 5.5 Fertilidad deteriorada

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Hombres y Mujeres con Capacidad Reproductiva
- 8.4 Uso Pediátrico
- 8.5 Uso Geriátrico

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.6 Inmunogenicidad

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Hipertensión arterial pulmonar

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

16.2 Almacenamiento y Manipulación

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* No se mencionan las secciones ni las subsecciones omitidas de la información farmacológica completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

WINREVAIR™ está indicado para el tratamiento de adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) para aumentar la capacidad de ejercicio, mejorar la clase funcional (FC) de la OMS y reducir el riesgo de eventos de empeoramiento clínico.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis inicial recomendada

WINREVAIR se administra una vez cada 3 semanas mediante inyección subcutánea según el peso corporal del paciente. La dosis inicial de WINREVAIR es de 0.3 mg/kg.

Obtenga el recuento de hemoglobina (Hgb) y plaquetas antes de la primera dosis de WINREVAIR. No inicie el tratamiento si el recuento de plaquetas es $<50.000/\text{mm}^3$ ($<50 \times 10^9/\text{l}$) [consulte Posología y administración (2.3)].

El volumen de inyección para la dosis inicial se calcula en función del peso del paciente de la siguiente manera:

$$\text{Volumen de inyección (mL)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times 0.3 \text{ mg/kg}}{50 \text{ mg/mL}}$$

El volumen de inyección debe redondearse al 0.1 ml más cercano.

Por ejemplo: $(70 \text{ kg} \times 0.3 \text{ mg/kg}) \div 50 \text{ mg/ml} = 0.42 \text{ ml}$, se redondea a 0.4 ml

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

Tabla 1: Tipo de kit basado en el volumen de inyección para una dosis de 0.3 mg/kg

Volumen de inyección (ml)	Tipo de kit
0.2 a 0.9	Kit de 45 mg (que contiene 1 vial de 45 mg)
1 a 1.1	Kit de 60 mg (que contiene 1 vial de 60 mg)

2.2 Dosis objetivo recomendada

Después de verificar un recuento aceptable de Hgb y plaquetas, aumente a la dosis objetivo de 0.7 mg/kg. Continúe el tratamiento a 0.7 mg/kg cada 3 semanas a menos que se requieran ajustes de dosis [consulte Posología y administración (2.3)].

El volumen de inyección para la dosis inicial se calcula en función del peso del paciente de la siguiente manera:

$$\text{Volumen de inyección (mL)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times 0.7 \text{ mg/kg}}{50 \text{ mg/mL}}$$

El volumen de inyección debe redondearse al 0.1 ml más cercano.

Por ejemplo: $(70 \text{ kg} \times 0.7 \text{ mg/kg}) \div 50 \text{ mg/ml} = 0.98 \text{ ml}$, se redondea a 1 ml

Consulte la Tabla 2 para seleccionar el kit adecuado según el volumen de inyección calculado para la dosis objetivo.

Tabla 2: Tipo de kit basado en el volumen de inyección para una dosis de 0.7 mg/kg

Volumen de inyección (ml)	Tipo de kit
0.4 a 0.9	Kit de 45 mg (que contiene 1 vial de 45 mg)
1 a 1.2	Kit de 60 mg (que contiene 1 vial de 60 mg)
1.3 a 1.8	Kit de 90 mg (que contiene 2 viales de 45 mg)
1.9 a 2.4	Kit de 120 mg (que contiene 2 viales de 60 mg)

Dosis omitidas, sobredosis y dosis subterapéutica

Si omite una dosis de WINREVAIR, adminístrela lo antes posible. Si la dosis omitida de WINREVAIR no se administra dentro de los 3 días posteriores a la fecha programada, ajuste el cronograma para mantener intervalos de dosificación de 3 semanas. En caso de sobredosis, controle para detectar eritrocitosis [consulte *Sobredosis (10)*].

2.3 Modificaciones de dosis debido al aumento de hemoglobina o disminución del recuento de plaquetas

Compruebe el recuento de Hgb y plaquetas antes de cada dosis durante las primeras 5 dosis o más si los valores son inestables. A partir de entonces, controle periódicamente la Hgb y el recuento de plaquetas [consulte *Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

Retrase el tratamiento durante al menos 3 semanas si ocurre cualquiera de las siguientes situaciones:

- La Hgb aumenta >2.0 g/dl con respecto a la dosis anterior y está por encima del ULN.
- La Hgb aumenta >4.0 g/dl con respecto al valor inicial.
- La Hgb aumenta >2.0 g/dl por encima del ULN.
- El recuento de plaquetas disminuye a <50.000/mm³ (<50 x 10⁹/l).

Vuelva a comprobar el recuento de Hgb y plaquetas antes de reiniciar el tratamiento. Para retrasos en el tratamiento que duren >9 semanas, reinicie el tratamiento a 0.3 mg/kg y aumente a 0.7 mg/kg después de verificar un recuento aceptable de Hgb y plaquetas.

2.4 Preparación y administración

La administración está sujeta al control del recuento de hemoglobina y plaquetas [consulte *Posología y administración (2.3)*, *Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

WINREVAIR está diseñado para usarse bajo la supervisión de un profesional de atención médica. Los pacientes y cuidadores pueden administrar WINREVAIR cuando lo consideren apropiado y cuando reciban capacitación y seguimiento por parte del proveedor de atención médica (HCP) sobre cómo reconstituir, preparar, medir e inyectar WINREVAIR [consulte *Información de asesoramiento del paciente (17)*].

Confirme en visitas posteriores que el paciente o el cuidador pueden preparar y administrar correctamente WINREVAIR, especialmente si la dosis cambia o el paciente requiere un kit diferente [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Consulte las Instrucciones de uso (IFU) para obtener instrucciones detalladas sobre la preparación y administración adecuadas de WINREVAIR.

Seleccionar el kit de productos adecuado

Si el peso corporal de un paciente requiere el uso de dos viales de 45 mg o dos viales de 60 mg de producto liofilizado, utilice un kit de 2 viales en lugar de dos kits individuales de 1 vial. Un kit de 2 viales incluye instrucciones para combinar el contenido de dos viales, lo que ayuda a medir la dosis adecuada y elimina la necesidad de inyecciones múltiples [consulte *Presentación/Almacenamiento y manipulación (16.1)*].

Instrucciones para la Reconstitución

- Retire el kit de inyección del refrigerador y espere 15 minutos para permitir que las jeringas precargadas y el medicamento alcancen la temperatura ambiente antes de la preparación.
- Conecte el adaptador del vial al vial.
- Inspeccione visualmente la jeringa precargada en busca de daños o fugas y el agua estéril para inyección en el interior para asegurarse de que no haya partículas visibles.
- Retire la cápsula de cierre de la jeringa precargada y conecte la jeringa al adaptador del vial.
- Inyecte toda el agua estéril para inyección de la jeringa adjunta en el vial que contiene el polvo liofilizado. Esto proporcionará una concentración final de 50 mg/ml.
- Agite suavemente el vial para reconstituir el medicamento. NO sacuda ni agite vigorosamente.
- Deje que el vial repose hasta 3 minutos para que desaparezcan las burbujas.
- Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.
- Cuando se mezcla adecuadamente, WINREVAIR debe ser de transparente a opalescente y de incoloro a ligeramente marrón amarillento y no tener grumos ni polvo.
- Si le recetan una presentación de 2 viales, repita los pasos de esta sección para preparar el segundo vial.
- Utilice la solución reconstituida lo antes posible, pero a más tardar 4 horas después de la reconstitución. Deseche la solución reconstituida no utilizada.

Preparación de la jeringa

- Voltee la jeringa y el vial y extraiga el volumen apropiado para inyección, según el peso del paciente.
 - Si la cantidad de la dosis requiere el uso de dos viales, retire todo el contenido del primer vial y transfiera lentamente el contenido completo al segundo vial.
 - Voltee la jeringa y el vial y extraiga la cantidad requerida de medicamento.
 - Si es necesario, elimine el exceso de medicamento.
- Si es necesario, elimine el exceso de aire de la jeringa.

Instrucciones de administración

WINREVAIR es para inyección subcutánea.

- Seleccione el lugar de la inyección en el abdomen (al menos a 2 pulgadas del ombligo), la parte superior del muslo o la parte superior del brazo y frote con una toallita con alcohol. Seleccione un lugar nuevo para cada inyección que no tenga cicatrices, sensibilidad ni hematomas.
 - Para la administración por parte del paciente o cuidador, utilice solo el abdomen y la parte superior del muslo (consulte IFU).
- Aplique la inyección subcutánea.

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

- Para inyección: 45 mg de torta liofilizada o polvo de color blanco a blanco-amarillento en un vial de dosis única.
- Para inyección: 60 mg de torta liofilizada o polvo de color blanco a blanco-amarillento en un vial de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Eritrocitosis

WINREVAIR puede aumentar la hemoglobina. La eritrocitosis grave puede aumentar el riesgo de sufrir eventos tromboembólicos o síndrome de hiperviscosidad. En estudios clínicos, se produjeron elevaciones moderadas de Hgb (>2 g/dl por encima del ULN) en el 15% de los pacientes que se administraban WINREVAIR, mientras que no se observaron elevaciones ≥ 4 g/dl por encima del ULN. Controle la Hgb antes de cada dosis durante las primeras 5 dosis, o más si los valores son inestables, y periódicamente a partir de entonces, para determinar si es necesario ajustar la dosis [*consulte Posología y administración (2.3), Reacciones adversas (6.1)*].

5.2 Trombocitopenia grave

WINREVAIR puede disminuir el recuento de plaquetas. La trombocitopenia grave puede aumentar el riesgo de sangrado. En estudios clínicos, la trombocitopenia grave (recuento de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ [$< 50 \times 10^9/\text{l}$]) ocurrió en el 3% de los pacientes que se administraban WINREVAIR. La trombocitopenia se produjo con mayor frecuencia en pacientes que también recibieron infusión de prostaciclina.

No inicie tratamiento si el recuento de plaquetas es $< 50.000/\text{mm}^3$ [*consulte Posología y administración (2.3)*].

Controle las plaquetas antes de cada dosis durante las primeras 5 dosis, o más si los valores son inestables, y periódicamente a partir de entonces para determinar si es necesario ajustar la dosis. [*consulte Posología y administración (2.3), Reacciones adversas (6.1)*].

5.3 Sangrado grave

En estudios clínicos, se informó sangrado grave (p. ej., hemorragia gastrointestinal, intracraneal) en el 4% de los pacientes que se administraron WINREVAIR y en el 1% de los pacientes que tomaron placebo. Los pacientes con sangrado grave tenían más probabilidades de estar recibiendo tratamiento de base con prostaciclina o agentes antitrombóticos o tener recuentos bajos de plaquetas. Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de pérdida de sangre. Evalúe y trate el sangrado de manera acorde. No administre WINREVAIR si el paciente experimenta un sangrado grave [*consulte Advertencias y precauciones (5.2), Reacciones adversas (6.1)*].

5.4 Toxicidad Embriofetal

Según los hallazgos de estudios de reproducción animal, WINREVAIR puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de WINREVAIR a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis produjo resultados adversos en el desarrollo, incluido un aumento de la mortalidad embriofetal, alteraciones del crecimiento y variaciones estructurales con exposiciones de 4 y 0.6 veces (según el área bajo la curva [AUC]) aquellas que ocurren con la dosis humana máxima recomendada (MRHD), respectivamente. Advierta a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con WINREVAIR y durante al menos 4 meses después de la dosis final [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

5.5 Fertilidad deteriorada

Según los hallazgos en animales, WINREVAIR puede afectar la fertilidad femenina y masculina. Asesore a los pacientes sobre los posibles efectos sobre la fertilidad [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3), Toxicología no clínica (13.1)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra sección del prospecto:

- Eritrocitosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Trombocitopenia grave [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Sangrado grave [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Toxicidad embriofetal [*consulte Advertencias y Precauciones (5.4)*]
- Fertilidad deteriorada [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los siguientes datos reflejan la exposición a WINREVAIR en el ensayo STELLAR. Los pacientes (n = 323) fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir WINREVAIR o placebo en combinación con terapias de atención estándar de base. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 0.3 mg/kg mediante inyección subcutánea y la dosis se aumentó hasta la dosis objetivo de 0.7 mg/kg administrada una vez cada 3 semanas durante 24 semanas. Después de completar la fase de tratamiento primario de 24 semanas, los pacientes continuaron en un período de tratamiento doble ciego a largo plazo (LTDB), manteniendo su asignación de tratamiento aleatoria, hasta que todos los pacientes completaron el período de tratamiento primario. La mediana de duración del tratamiento fue de 273 días en el grupo de placebo y de 313 días en el grupo de WINREVAIR [consulte Estudios clínicos (14.1)].

Las reacciones adversas más comunes que ocurren en STELLAR ($\geq 10\%$ para WINREVAIR y al menos 5% más que el placebo) se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones adversas $\geq 10\%$ en pacientes que reciben WINREVAIR y al menos un 5% más que placebo en STELLAR*

Reacción adversa	Placebo N = 160	WINREVAIR N = 163
Cefalea	28 (17.5)	40 (24.5)
Epistaxis	3 (1.9)	36 (22.1)
Erupción	13 (8.1)	33 (20.2)
Telangiectasia	7 (4.4)	27 (16.6)
Diarrea	16 (10.0)	25 (15.3)
Mareos	10 (6.2)	24 (14.7)
Eritema	5 (3.1)	22 (13.5)

* Período doble ciego controlado con placebo + Período doble ciego a largo plazo de STELLAR

Aumento de la hemoglobina

Los aumentos de Hgb se controlaron mediante retrasos en la dosis (10%), reducciones de dosis (6%) o ambos (5%). Se produjeron cambios en la Hgb de niveles normales a niveles superiores a los normales en 87 (53%) pacientes que recibieron WINREVAIR y en 23 (14%) pacientes que recibieron placebo.

Trombocitopenia

Las disminuciones de plaquetas se controlaron mediante retrasos en la dosis (2%), reducciones de dosis (2%) o ambos (2%). Se produjeron cambios en el recuento de plaquetas de normal a por debajo de lo normal en 40 (25%) pacientes que recibieron WINREVAIR y en 26 (16%) pacientes que recibieron placebo.

Telangiectasia

En los pacientes expuestos a WINREVAIR que experimentaron telangiectasia, el tiempo medio de aparición fue de 47.1 semanas.

Aumento de la presión arterial

En los pacientes que recibieron WINREVAIR, la presión arterial sistólica/diastólica media aumentó con respecto al valor inicial en 2.2/4.9 mmHg a las 24 semanas. En los pacientes que recibieron placebo, el cambio con respecto al valor inicial en la presión arterial media fue de -1.6/-0.6 mmHg.

Discontinuación del tratamiento

La incidencia de interrupciones del tratamiento debido a una reacción adversa fue del 4% en el grupo de WINREVAIR y del 7% en el grupo de placebo. No se produjeron reacciones adversas específicas que provocaran la interrupción del tratamiento con una frecuencia superior al 1% y con mayor frecuencia en el grupo de WINREVAIR.

Datos de seguridad a largo plazo no controlados

El perfil de seguridad en el período de extensión no controlado a largo plazo del estudio PULSAR fue en general similar al observado en el estudio STELLAR. Los pacientes recibieron tratamiento con WINREVAIR 0.3 mg/kg o 0.7 mg/kg (n = 104) y tuvieron una duración media de exposición de 151 semanas (máximo 218 semanas).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de Riesgos

Según los hallazgos de estudios de reproducción animal, WINREVAIR puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la hipertensión arterial pulmonar durante el embarazo (*consulte Consideraciones clínicas*). No hay datos disponibles sobre el uso de WINREVAIR en mujeres embarazadas que informen sobre el riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos o resultados maternos o fetales adversos.

En estudios de reproducción animal, la administración de WINREVAIR a ratas y conejas preñadas durante el período de la organogénesis produjo resultados adversos en el desarrollo, incluido un aumento de la mortalidad embriofetal, alteraciones del crecimiento y variaciones estructurales con exposiciones de 4 y 0.6 veces (según el área bajo la curva [AUC]) por encima de las que ocurren con la dosis humana máxima recomendada (MRHD), respectivamente (*consulte Datos*). Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Se desconoce el riesgo de fondo de las anomalías congénitas importantes y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo por antecedentes de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo estimado de referencia de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Informe la exposición durante el embarazo o la lactancia a la línea de informes de eventos adversos de Merck Sharp & Dohme, LLC llamando al 1-877-888-4231.

Consideraciones Clínicas

Riesgo Materno o Embriofetal Asociado con la Enfermedad

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, el embarazo se asocia con una mayor tasa de morbilidad y mortalidad materna y fetal, incluido el aborto espontáneo, la restricción del crecimiento intrauterino y el parto prematuro.

Datos

Datos en Animales

En estudios de toxicidad para el desarrollo embriofetal, a animales preñados se les administró sotatercept-csrk por vía subcutánea durante el período de organogénesis. Sotatercept-csrk se administró a ratas en los días 6 y 13 de gestación en dosis de 5, 15 o 50 mg/kg y a conejos en los días 7 y 14 de gestación en dosis de 0.5, 1.5 o 5 mg/kg. Los efectos en ambas especies incluyeron reducciones en el número de fetos vivos y en el peso corporal de los fetos, retrasos en la osificación y aumentos en las reabsorciones y pérdidas posteriores a la implantación. En ratas y conejos, estos efectos se observaron con exposiciones (basadas en el área bajo la curva [AUC]) aproximadamente 4 veces y 0.6 veces la dosis humana máxima recomendada (MRHD), respectivamente. Solo en ratas, se produjeron variaciones esqueléticas (aumento del número de costillas supernumerarias y cambios en el número de vértebras torácicas o lumbares) con una exposición 15 veces mayor que la exposición humana a la MRHD.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se administró sotatercept-csrk por vía subcutánea en dosis de 1.5 y 5 mg/kg en los días 6 y 13 de gestación, o en dosis de 1.5, 5 o 10 mg/kg durante la lactancia en el día 1., 8 y 15. No hubo efectos adversos en crías de primera generación filial (F1) de madres que recibieron dosis durante la gestación con exposiciones estimadas de hasta 2 veces la MRHD. En crías F1 de madres que recibieron dosis durante la lactancia, las disminuciones en el peso de las crías se correlacionaron con retrasos en la maduración sexual a exposiciones estimadas (basadas en el AUC) ≥ 2 veces la MRHD.

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay datos sobre la presencia de sotatercept-csrk en la leche humana, los efectos en el lactante ni los efectos en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el niño amamantado, informe a los pacientes que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con WINREVAIR y durante 4 meses después de la dosis final.

8.3 Hombres y Mujeres con Capacidad Reproductiva

WINREVAIR puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Prueba para la Detección del Embarazo

Se recomienda realizar pruebas de embarazo a mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con WINREVAIR.

Métodos Anticonceptivos

Mujeres

Aconseje a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con WINREVAIR y durante al menos 4 meses después de la dosis final si se interrumpe el tratamiento [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Infertilidad

Según los hallazgos en animales, sotatercept-csrk puede afectar la fertilidad femenina y masculina [*consulte Toxicología no clínica (13.1)*]. En ratas macho, aunque los cambios histológicos adversos en los órganos reproductivos no fueron reversibles después de un período de 13 semanas, la fertilidad funcional demostró reversibilidad.

8.4 Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia de WINREVAIR no se han establecido en pacientes menores de 18 años.

8.5 Uso Geriátrico

Un total de 81 pacientes ≥ 65 años participaron en estudios clínicos para HAP, de los cuales 52 (16%) recibieron tratamiento con WINREVAIR. No se observaron diferencias en la eficacia de WINREVAIR entre los subgrupos de < 65 años y ≥ 65 años.

Con la excepción de los eventos de sangrado (un grupo colectivo de eventos adversos de interés clínico), no hubo diferencias en la seguridad entre los subgrupos de < 65 años y ≥ 65 años. Los eventos de sangrado ocurrieron con mayor frecuencia en el subgrupo de mayor edad de WINREVAIR, pero sin desequilibrio entre los subgrupos de edad para ningún evento hemorrágico específico.

Los estudios clínicos de WINREVAIR no incluyeron un número suficiente de pacientes de 75 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

10 SOBREDOSIS

En voluntarios sanos, WINREVAIR en dosis de 1 mg/kg produjo aumentos en la Hgb asociados con la hipertensión; ambos mejoraron con la flebotomía. En caso de sobredosis, controle de cerca los aumentos de Hgb y de presión arterial y proporcione cuidados de apoyo según corresponda. WINREVAIR no es dializable.

11 DESCRIPCIÓN

Sotatercept-csrk es una proteína de fusión recombinante homodimérica que consiste en el dominio extracelular del receptor de activina humano tipo IIA (ActRIIA) unido al dominio Fc de IgG1 humano. El peso molecular basado en la secuencia de aminoácidos de sotatercept-csrk es de aproximadamente 78 kDa como homodímero.

Sotatercept-csrk inyectable es una torta o polvo liofilizado estéril, sin conservantes, de color blanco a blanquecino, en viales de dosis única para administración subcutánea después de la reconstitución.

Cada vial de dosis única de 45 mg proporciona 45 mg de sotatercept-csrk y ácido cítrico monohidrato (0.40 mg), polisorbato 80 (0.18 mg), citrato de sodio (1.84 mg) y sacarosa (72 mg). a pH 5.8. Después de la reconstitución con 1 ml de agua estéril para inyección, la concentración resultante es de 50 mg/ml de sotatercept-csrk y el volumen nominal administrable es de 0.9 ml.

Cada vial de dosis única de 60 mg proporciona 60 mg de sotatercept-csrk y ácido cítrico monohidrato (0.53 mg), polisorbato 80 (0.24 mg), citrato de sodio (2.45 mg) y sacarosa (96 mg). a pH 5.8. Después de la reconstitución con 1.3 ml de agua estéril para inyección, la concentración resultante es de 50 mg/ml de sotatercept-csrk y el volumen nominal administrable es de 1.2 ml.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

Sotatercept-csrk, una proteína de fusión del receptor de activina recombinante tipo IIA-Fc (ActRIIA-Fc), es un inhibidor de la señalización de la activina que se une a la activina A y otros ligandos de la superfamilia TGF- β . Como resultado, sotatercept-csrk mejora el equilibrio entre la señalización proproliferativa (mediada por ActRIIA/Smad2/3) y antiproliferativa (mediada por BMPRII/Smad1/5/8) para modular la proliferación vascular. En modelos de HAP en ratas, un análogo de sotatercept-csrk redujo la inflamación e inhibió la proliferación de células endoteliales y del músculo liso en la vasculatura enferma. Estos cambios celulares se asociaron con paredes vasculares más delgadas, reversión parcial de la remodelación del ventrículo derecho y mejora de la hemodinámica.

12.2 Farmacodinámica

PVR:

Se observó una disminución estadísticamente significativa mayor desde el inicio en la PVR en el grupo WINREVAIR en comparación con el grupo placebo en el estudio de fase 3 STELLAR. La mediana de la diferencia de tratamiento en la PVR entre sotatercept-csrk y placebo fue -235 dinas* s/cm^5 (IC del 95%: -288, -181; $p < 0.001$). La exposición en estado estacionario a sotatercept-csrk a una dosis de 0.7 mg/kg se asoció con una reducción casi máxima de la PVR según el análisis de exposición-respuesta.

NT-proBNP:

Se observó una disminución estadísticamente significativa mayor desde el inicio en NT-proBNP en el grupo WINREVAIR en comparación con el grupo placebo en el estudio de fase 3 STELLAR. La mediana de la diferencia de tratamiento en NT-proBNP entre sotatercept-csrk y placebo fue -442 pg/ml (IC del 95%: -574, -310; $p < 0.001$).

12.3 Farmacocinética

Después de la administración subcutánea de 0.7 mg/kg de WINREVAIR cada tres semanas a pacientes con HAP, la media geométrica en estado estacionario (%CV) bajo la curva tiempo-concentración (AUC) es de 172 mcg \times d/ml (34.2%) y la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) es 9.7 mcg/ml (30%). El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de

sotatercept-csrk aumentaron proporcionalmente con la dosis. El estado de equilibrio se alcanza aproximadamente 15 semanas después del inicio de dosis múltiples. El índice de acumulación del AUC de sotatercept-csrk es de aproximadamente 2.2.

Absorción

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta de sotatercept-csrk es aproximadamente del 66%. La mediana del tiempo de sotatercept-csrk hasta alcanzar la concentración máxima del fármaco ($T_{m\acute{a}x}$) es de aproximadamente 7 días (rango de 2 a 8 días) después de la administración SC múltiple cada 4 semanas.

Distribución

El volumen de distribución (% CV) estimado del modelo farmacocinético poblacional de sotatercept-csrk en estado estacionario es de aproximadamente 5.3 l (27.3%) en pacientes con HAP.

Eliminación

La vida media efectiva de sotatercept-csrk es de aproximadamente 24 días y su aclaramiento es de aproximadamente 0.18 l/día.

Metabolismo

Se espera que sotatercept-csrk se metabolice en pequeños péptidos mediante vías catabólicas.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética (PK) de sotatercept-csrk según la edad (de 18 a 81 años), el sexo, la raza, la insuficiencia renal leve a moderada (eGFR que oscila entre 30 y 89 ml/min) (pacientes con HAP), o enfermedad renal terminal (eGFR <15 ml/min) con diálisis. No se espera que la insuficiencia renal grave (eGFR entre 15 y 30 ml/min) afecte la farmacocinética de sotatercept-csrk. Sotatercept-csrk no es dializable. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de sotatercept-csrk.

Peso Corporal

La depuración (CL) y el volumen central de distribución (V_c) aumentan con el aumento del peso corporal. Este efecto no es clínicamente significativo cuando sotatercept-csrk se administra utilizando la dosificación basada en el peso según lo recomendado.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antidrogas depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antidrogas en el estudio que se describe a continuación con la incidencia de anticuerpos antidrogas en otros estudios, incluidos los de WINREVAIR u otros productos sotatercept-csrk.

Durante el período de tratamiento de 24 semanas en STELLAR, el 27% (44/163) de los pacientes tratados con sotatercept-csrk desarrollaron anticuerpos anti-sotatercept-csrk (ADA). Entre los 44 pacientes positivos para ADA, 12 (27%) tuvieron un resultado positivo de anticuerpos neutralizantes contra sotatercept-csrk.

No se identificaron efectos clínicos de los anticuerpos anti-sotatercept-csrk sobre la farmacocinética, la farmacodinamia, la seguridad o la eficacia de sotatercept-csrk durante la duración del tratamiento de 24 semanas con la dosis recomendada.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad o mutagenicidad con sotatercept-csrk.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembra, se administró sotatercept-csrk SC una vez a la semana en dosis de 5, 15 y 50 mg/kg comenzando 2 semanas antes del apareamiento y hasta el día 7 de gestación. En dosis ≥ 15 mg/kg (≥ 9 veces la MRHD, según el AUC estimado), los índices de embarazo disminuyeron y hubo aumentos en las pérdidas previas y posteriores a la implantación y reducciones en el tamaño de la camada viva. Se produjo un aumento de la duración del ciclo estral solo con 50 mg/kg (21 veces la MRHD, según el AUC estimado).

En un estudio de fertilidad en ratas macho, se administró sotatercept-csrk SC una vez a la semana en dosis de 0.3, 3 y 30 mg/kg durante 13 semanas (comenzando 10 semanas antes del apareamiento). Se examinó un subconjunto de animales después de un período de recuperación de 13 semanas. A ≥ 0.3 mg/kg (0.5 veces la MRHD, según el AUC estimado) hubo cambios histológicos irreversibles en los conductos eferentes, los testículos y los epidídimos. Se produjeron disminuciones reversibles en los criterios de valoración de fertilidad funcional con 30 mg/kg (20 veces la MRHD, según el AUC estimado).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

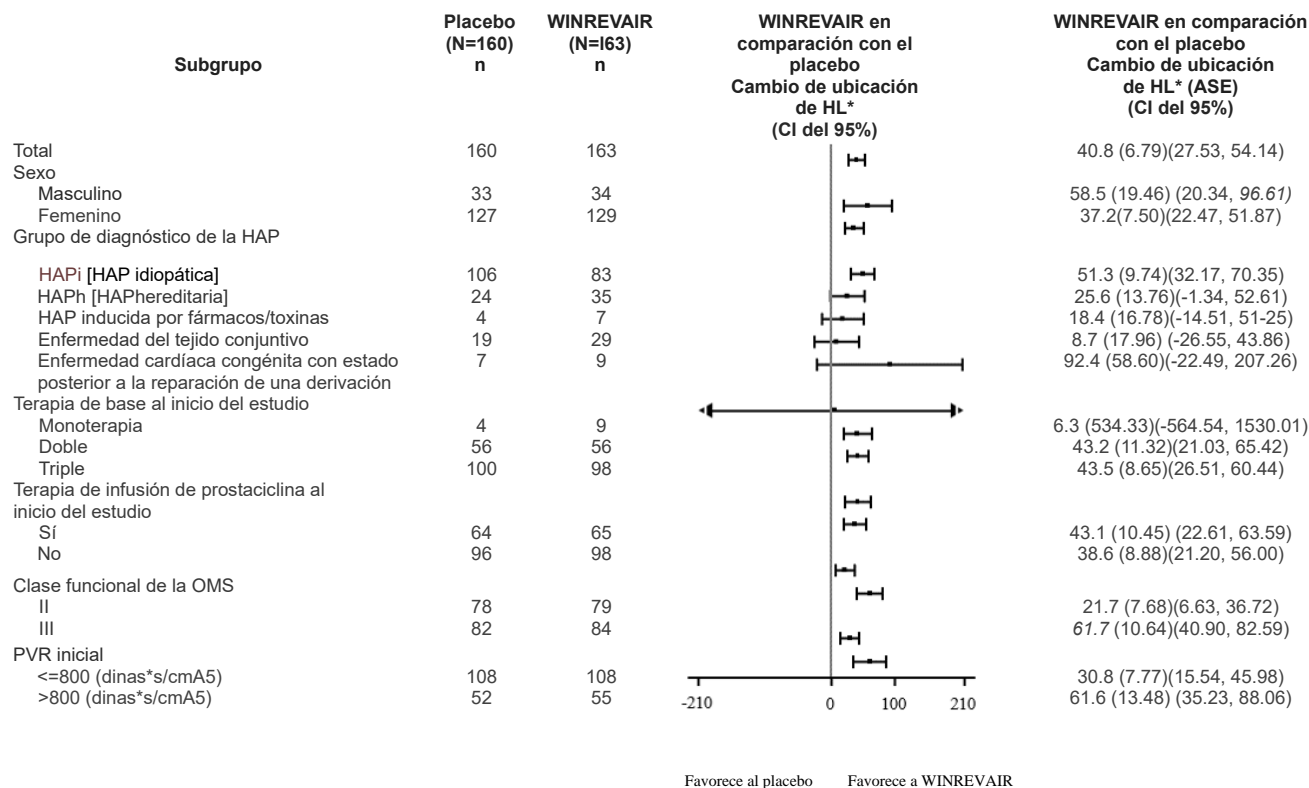
14.1 Hipertensión arterial pulmonar

La eficacia de WINREVAIR se evaluó en pacientes adultos con HAP en el ensayo STELLAR (NCT04576988). STELLAR fue un ensayo clínico global, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico y de grupos paralelos en el que 323 pacientes con HAP (Grupo 1 FC II o III de la OMS) fueron aleatorizados 1:1 para recibir WINREVAIR (dosis objetivo de 0.7 mg/kg). (n = 163) o placebo (n = 160) administrados por vía subcutánea una vez cada 3 semanas.

Los participantes fueron: 79% mujeres; tenía una mediana de edad de 48 años (rango: 18 a 82 años) y peso corporal medio de 68 kg (rango de 38 a 141 kg); y 89% blancos/caucásicos, 2% negros/afroamericanos, 2% asiáticos, 0.3% indios americanos o nativos de Alaska, 0.3% nativos de Hawái u otras islas del Pacífico, 6% sin datos/otras razas. Las etiologías de HAP más comunes fueron la HAP idiopática (59%), la HAP hereditaria (18%) y la HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo (ETC) (15%). STELLAR excluyó a los pacientes con HAP asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), HAP asociada a hipertensión portal, HAP asociada a esquistosomiasis y enfermedad venooclusiva pulmonar. El tiempo medio desde el diagnóstico de la HAP hasta el cribado fue de 8.8 años. La mayoría de los participantes recibían tres (61%) o dos (35%) fármacos de base para la HAP y el 40% recibía infusiones de prostaciclina. Los pacientes tenían un FC II (49%) o III (51%) de la OMS al inicio del estudio.

El criterio de valoración principal de eficacia fue el cambio desde el inicio en la semana 24 en la distancia de caminata de 6 minutos (6 MWD). En el grupo WINREVAIR, la mediana de aumento ajustada con placebo en 6 MWD fue de 41 metros (IC del 95%: 28, 54; $p < 0.001$). La Figura 1 muestra los cambios ajustados por placebo en 6 MWD en la semana 24 en subgrupos relevantes.

Figura 1: Cambio desde el valor inicial en la distancia de caminata de 6 minutos (metros) en la semana 24 en subgrupos



* Cambio de ubicación de Hodges-Lehmann a partir de la estimación de placebo (mediana de todas las diferencias pareadas). ASE = error estándar asintótico.

El cambio desde el valor inicial en 6 MWD en la semana 24 para los sujetos que murieron se imputó a -2000 metros para recibir la peor clasificación. El cambio desde el valor inicial en 6 MWD en la semana 24 para los sujetos a los que les faltaban datos debido a un evento de empeoramiento clínico no fatal se imputó a -1000 metros para recibir la segunda peor clasificación.

El tratamiento con WINREVAIR produjo una mejora con respecto al valor inicial de al menos 1 FC de la OMS en la semana 24 en el 29% de los pacientes en comparación con el 14% de los pacientes tratados con placebo ($p < 0.001$).

El tratamiento con WINREVAIR resultó en una reducción del 84% en la incidencia de muerte por cualquier causa o eventos de empeoramiento clínico de la HAP en comparación con el placebo (consulte la Tabla 4 y la Figura 2). Estos resultados se capturaron hasta que el último paciente completó la visita de la semana 24 (datos hasta el límite de datos; duración media de la exposición 33.6 semanas).

Tabla 4: Muerte por cualquier causa o acontecimientos de empeoramiento clínico de la HAP

	Placebo (N = 160) n (%)	WINREVAIR (N = 163) n (%)	Índice de riesgos (CI del 95%)
Número de sujetos que experimentaron la muerte o al menos un evento de empeoramiento clínico	42 (26.3)	9 (5.5)	0.16 (0.08, 0.35) p < 0.001
Evaluación de eventos de empeoramiento clínico*			
Muerte	7 (4.4)	2 (1.2)	
Listado relacionado con el empeoramiento para trasplante de pulmón o corazón	2 (1.3)	1 (0.6)	
Necesidad de iniciar una terapia de rescate con una terapia aprobada para la HAP o la necesidad de aumentar la dosis de prostaciclina en infusión en un 10% o más	17 (10.6)	2 (1.2)	
Necesidad de septostomía auricular†	0 (0.0)	0 (0.0)	
Hospitalización específica por HAP (≥24 horas)	8 (5.0)	0 (0.0)	
Deterioro de la HAP‡	15 (9.4)	4 (2.5)	

* A un sujeto se le puede registrar más de una valoración por su empeoramiento clínico.

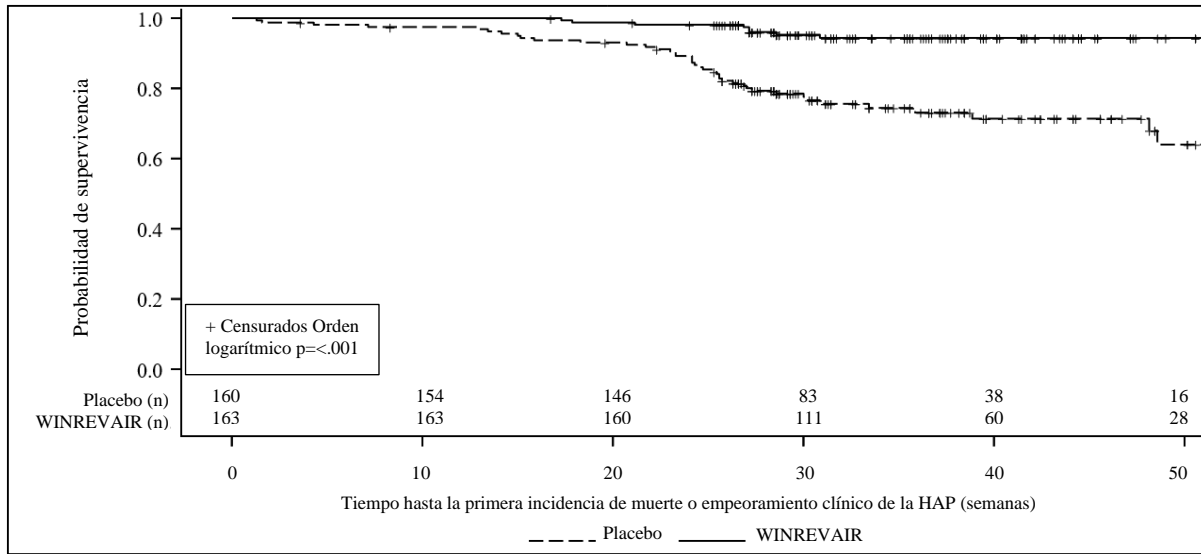
† No hubo eventos de septostomía auricular.

‡ El deterioro de la HAP se define por los dos eventos siguientes que ocurren en cualquier momento, incluso si comenzaron en momentos diferentes, en comparación con sus valores iniciales: (a) Empeoramiento de la clase funcional de la OMS (II a III, III a IV, II a IV, etc.); y (b) Disminución de 6 MWD en ≥15% (confirmada por dos 6 MWT con al menos 4 horas de diferencia, pero no más de una semana).

N = número de sujetos en la categoría.

6 MWT = Prueba de caminata de 6 minutos.

Figura 2: Tiempo hasta la muerte por cualquier causa o primera incidencia de un evento de empeoramiento clínico de la HAP Gráfico de Kaplan-Meier



16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

WINREVAIR (sotatercept-csrk) inyectable es una torta o polvo liofilizado de color blanco a blanquecino que se suministra en viales de dosis única (45 mg o 60 mg) empaquetados en kits que contienen una jeringa medidora y una aguja de seguridad. Cada kit también contiene agua estéril para inyección en jeringas precargadas necesarias para reconstituir el producto, adaptadores de vial y toallitas con alcohol, como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5: Contenido del kit

Kit	Adaptadores de viales	Almohadillas con alcohol	Agua estéril para inyección en jeringas precargadas	NDC
(1) vial de 45 mg	1	4	(1) jeringa de 1 ml	NDC # 0006-5090-01
(1) vial de 60 mg	1	4	(1) jeringa de 1.3 ml	NDC # 0006-5091-01
(2) viales de 45 mg	2	8	(2) jeringas de 1 ml	NDC # 0006-5087-01
(2) viales de 60 mg	2	8	(2) jeringas de 1.3 ml	NDC # 0006-5088-01

16.2 Almacenamiento y Manipulación

Conserve los viales refrigerados a una temperatura de 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F) en la caja original para proteger de la luz. No lo congele.

El kit debe permanecer en el refrigerador hasta que esté listo para su uso. El kit no utilizado puede permanecer fuera del refrigerador (hasta 25 °C/77 °F) por hasta 24 horas. Para obtener información adicional sobre las variaciones de temperatura, llame a Merck Sharp & Dohme LLC al 1-800-672-6372.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende a los pacientes leer la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información para el Paciente e IFU).

Analice lo siguiente con los pacientes antes y durante el tratamiento con WINREVAIR.

Eritrocitosis

Advierta a los pacientes que WINREVAIR puede elevar la Hgb a niveles que aumentan su riesgo de eventos trombóticos. Informe a los pacientes que los niveles de Hgb se evaluarán antes de al menos las primeras 5 dosis y luego periódicamente, ya que es posible que sea necesario ajustar la dosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Trombocitopenia grave

Advierta a los pacientes que WINREVAIR puede provocar una disminución del recuento de plaquetas, lo que, si es grave, podría provocar sangrado. Informe a los pacientes que el recuento de plaquetas se evaluará antes de al menos las primeras 5 dosis y luego periódicamente, ya que es posible que sea necesario ajustar la dosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

Sangrado grave

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de sangrado grave, que es más probable que ocurra si tienen recuentos bajos de plaquetas o mientras reciben tratamiento de base con prostaciclina o agentes antitrombóticos. Aconseje a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica sobre los signos y síntomas de sangrado [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Toxicidad Embrifetal

Advierta a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto. Aconseje a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces mientras reciben WINREVAIR y durante al menos 4 meses después de la dosis final. Aconseje a las mujeres que se comuniquen con su proveedor de atención médica si quedan embarazadas o si se sospecha que están embarazadas durante el tratamiento con WINREVAIR [*consulte Advertencias y precauciones (5.4), Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Informe la exposición durante el embarazo o la lactancia a la línea de informes de eventos adversos de Merck Sharp & Dohme, LLC llamando al 1-877-888-4231.

Lactancia

Aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con WINREVAIR y durante 4 meses después de la dosis final [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Hombres y Mujeres con Capacidad Reproductiva

Informe a mujeres y hombres con capacidad reproductiva que WINREVAIR puede afectar la fertilidad [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3), Toxicología no clínica (13.1)*].

Administración por paciente o cuidador

Revise las instrucciones de uso con el paciente o cuidador paso a paso. Brinde capacitación al paciente o al cuidador sobre la preparación y administración adecuadas de WINREVAIR y decidir si un paciente o cuidador es capaz de preparar y administrar WINREVAIR de forma independiente [*consulte Posología y administración (2.4)*].

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

- reconstituir el medicamento,
- medir la cantidad correcta de medicamento según la receta del paciente,
- seleccionar y preparar un lugar de inyección adecuado e
- inyectar el medicamento por vía subcutánea.

Dosis incorrecta o dosis omitida

Informe a los pacientes que llamen a su proveedor de atención médica para recibir más instrucciones si se administran una dosis mayor o menor a la dosis correcta. Infórmeles sobre los signos/síntomas a los que deben estar atentos y qué hacer si alguno de estos signos/síntomas ocurre. Infórmeles que es posible que se requieran pruebas de laboratorio adicionales antes de la siguiente dosis programada para garantizar que la siguiente dosis se pueda administrar de manera segura.

Indique al paciente que, si omite la dosis recetada de WINREVAIR, debe administrársela dentro de los 3 días y mantener el horario original para la siguiente dosis. Si no se la administra dentro de los 3 días, indíquele que llame a su proveedor de atención médica para obtener orientación [*consulte Posología y administración (2.2)*].

Fabricado por:
Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, EE. UU.

Número de licencia en los EE. UU. 0002

Para obtener información sobre patentes: www.msd.com/research/patent

Copyright © 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EE. UU. y sus filiales.
Todos los derechos reservados.

uspi-mk7962-i-2403r000

US-SOT-00979