

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Winrevair 45 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Winrevair 60 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Winrevair 45 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 45 mg di sotatercept. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 50 mg di sotatercept.

Winrevair 60 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 60 mg di sotatercept. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 50 mg di sotatercept.

Sotatercept è una proteina di fusione ricombinante omodimerica costituita dal dominio extracellulare del recettore umano di tipo IIA dell'attivina (ActRIIA), legato al dominio Fc dell'immunoglobulina G1 (IgG1) umana, prodotta in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile).

Polvere: polvere di colore da bianco a biancastro.

Solvente: acqua limpida e incolore per preparazioni iniettabili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Winrevair, in associazione ad altre terapie per l'ipertensione arteriosa polmonare (*pulmonary arterial hypertension*, PAH), è indicato per il trattamento della PAH in pazienti adulti di classe funzionale (*Functional Class*, FC) II, III e IV dell'OMS (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Winrevair deve essere iniziato e monitorato solo da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della PAH.

Posologia

Winrevair viene somministrato una volta ogni 3 settimane tramite singola iniezione sottocutanea in base al peso del paziente.

Dose iniziale raccomandata

Prima di somministrare la dose iniziale devono essere misurati il livello di emoglobina (Hgb) e la conta delle piastrine (vedere paragrafo 4.4). L'inizio del trattamento è controindicato se la conta delle piastrine è costantemente $< 50 \times 10^9/L$ (vedere paragrafo 4.3).

Il trattamento viene iniziato con una dose singola di 0,3 mg/kg (vedere Tabella 1).

Tabella 1: Volume di iniezione per la dose di 0,3 mg/kg

Fascia di peso del paziente (kg)	Volume di iniezione (mL)*	Tipo di kit
30,0 – 40,8	0,2	Kit contenente 1 x flaconcino da 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 contenente 1 x flaconcino da 60 mg
174,2 – 180,0	1,1	

*La concentrazione della soluzione ricostituita è di 50 mg/mL (vedere paragrafo 6.6)

Dose target raccomandata

Tre settimane dopo una singola dose iniziale di 0,3 mg/kg, la dose deve essere aumentata fino alla dose target raccomandata di 0,7 mg/kg, dopo aver verificato che il livello di Hgb e la conta delle piastrine siano accettabili (vedere paragrafo 4.2 “*Aggiustamenti della dose dovuti all’aumento dell’emoglobina o alla riduzione della conta delle piastrine*”). Il trattamento deve essere continuato con la dose di 0,7 mg/kg ogni 3 settimane, a meno che si rendano necessari aggiustamenti della dose.

Tabella 2: Volume di iniezione per la dose di 0,7 mg/kg

Fascia di peso del paziente (kg)	Volume di iniezione (mL)*	Tipo di kit
30,0 – 31,7	0,4	Kit contenente 1 x flaconcino da 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 contenente 1 x flaconcino da 60 mg
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	Kit contenente 2 x flaconcini da 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 contenente 2 x flaconcini da 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 superiore	2,4	

*La concentrazione della soluzione ricostituita è di 50 mg/mL (vedere paragrafo 6.6)

Aggiustamenti della dose dovuti all'aumento dell'emoglobina o alla riduzione della conta delle piastrine

Hgb e conta delle piastrine devono essere monitorate per le prime 5 dosi o più a lungo se i valori sono instabili. Successivamente, Hgb e conta delle piastrine devono essere controllate ogni 3-6 mesi e, se necessario, la dose deve essere aggiustata (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Il trattamento deve essere posticipato di 3 settimane (cioè posticipo di una dose) se si verifica uno dei seguenti eventi:

- Il livello di Hgb aumenta di > 1,24 mmol/L (2 g/dL) rispetto alla dose precedente ed è superiore al limite superiore della norma (*upper limit of normal*, ULN).
- Il livello di Hgb aumenta di > 2,48 mmol/L (4 g/dL) rispetto al basale.
- Il livello di Hgb aumenta di > 1,24 mmol/L (2 g/dL) superiore all'ULN.
- La conta delle piastrine si riduce a < 50 x 10⁹/L.

Hgb e conta delle piastrine devono essere nuovamente controllate prima di riprendere il trattamento.

In caso di posticipi del trattamento di durata > 9 settimane, il trattamento deve essere ripreso alla dose di 0,3 mg/kg e la dose deve essere aumentata fino a 0,7 mg/kg dopo aver verificato che il livello di Hgb e la conta delle piastrine siano accettabili.

In caso di posticipi del trattamento di durata > 9 settimane dovuti a una conta delle piastrine costantemente < 50 x 10⁹/L, il medico deve effettuare una rivalutazione del rapporto beneficio/rischio per il paziente prima di riprendere il trattamento.

Dose dimenticata

Se viene dimenticata una dose, somministrarla il prima possibile. Se la dose dimenticata non viene assunta entro 3 giorni dalla data prevista, modificare il programma in modo da mantenere un intervallo di 3 settimane tra le dosi.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Sono disponibili dati limitati sull'uso di sotatercept in pazienti affetti da PAH con compromissione renale severa (velocità di filtrazione glomerulare stimata (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) < 30 mL/min/1,73m²).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di compromissione epatica (classificazione Child-Pugh da A a C). Sotatercept non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Winrevair nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Winrevair è esclusivamente per uso singolo.

Deve essere ricostituito prima dell'uso. Il medicinale ricostituito è una soluzione da limpida a opalescente e da incolore a leggermente giallo-brunastra.

Winrevair deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea nell'addome (ad almeno 5 cm dall'ombelico), nella parte superiore del braccio o nella parte superiore della coscia. Non deve essere iniettato in sedi che presentano cicatrici, dolorabilità o contusioni. La stessa sede di iniezione non deve essere usata per due iniezioni consecutive.

Winrevair polvere e solvente per soluzione iniettabile deve essere utilizzato sotto la guida di un operatore sanitario (*healthcare professional*, HCP). I pazienti e i *caregiver* possono somministrare il medicinale se ritenuto opportuno e se hanno ricevuto una formazione da parte di un operatore sanitario su come ricostituire, preparare, misurare e iniettare Winrevair polvere e solvente per soluzione iniettabile. In occasione di una successiva visita, subito dopo la formazione, l'operatore sanitario deve confermare che il paziente o il *caregiver* sia in grado di eseguire correttamente questi passaggi. Un operatore sanitario deve anche valutare di riconfermare la tecnica di somministrazione del paziente o del *caregiver* se la dose viene aggiustata, se il paziente necessita di un kit diverso, se il paziente sviluppa eritrocitosi (vedere paragrafo 4.4) o in qualsiasi momento a discrezione dell'operatore sanitario.

Per le istruzioni dettagliate sulla corretta preparazione e somministrazione di Winrevair, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

I pazienti con conta delle piastrine costantemente $< 50 \times 10^9/L$ prima di iniziare il trattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Eritrocitosi

Nei pazienti sottoposti a trattamento con sotatercept sono stati osservati aumenti di Hgb. Un'eritrocitosi severa può aumentare il rischio di eventi tromboembolici e di sindrome da iperviscosità. Usare cautela nei pazienti con eritrocitosi che presentano un rischio aumentato di eventi tromboembolici. L'Hgb deve essere monitorata prima della somministrazione di ogni dose per le prime 5 dosi, o più a lungo se i valori sono instabili, e successivamente ogni 3-6 mesi per determinare se sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Se un paziente sviluppa eritrocitosi, l'operatore sanitario deve prendere in considerazione la possibilità di rivalutare la tecnica di somministrazione del paziente o del *caregiver*.

Trombocitopenia severa

In alcuni pazienti sottoposti a trattamento con sotatercept è stata osservata una riduzione della conta delle piastrine inclusa trombocitopenia severa (conta delle piastrine $< 50 \times 10^9/L$). La trombocitopenia è stata riportata più frequentemente nei pazienti trattati anche con infusioni di prostaciclina (da 21,5% a 24,5%) rispetto ai pazienti che non erano trattati con infusioni di prostaciclina (da 0,0% a 3,1%) (vedere paragrafo 4.8). La trombocitopenia severa può aumentare il rischio di eventi emorragici. La conta delle piastrine deve essere monitorata prima della somministrazione di ogni dose per le prime 5 dosi, o più a lungo se i valori sono instabili, e successivamente ogni 3-6 mesi per determinare se sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.2).

Sanguinamento grave

Negli studi clinici sono stati osservati eventi di sanguinamento grave (inclusa emorragia gastrointestinale e intracranica) dal 4,3% al 7,0% dei pazienti durante il trattamento con sotatercept (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con eventi di sanguinamento grave avevano più probabilità di essere in terapia di base con prostaciclina e/o agenti antitrombotici, di avere una conta delle piastrine bassa o di avere un'età pari o superiore a 65 anni. I pazienti devono essere informati di eventuali segni e sintomi di perdita di sangue. Il medico deve valutare e trattare adeguatamente gli eventi di sanguinamento. Sotatercept non deve essere somministrato se il paziente presenta un evento di sanguinamento grave.

Limitazione dei dati clinici

Gli studi clinici non hanno incluso i partecipanti con PAH associata al virus dell'immunodeficienza umana (*human immunodeficiency virus*, HIV), ipertensione portale, schistosomiasi o malattia veno-occlusiva polmonare (*pulmonary veno occlusive disease*, PVOD).

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene 0,20 mg di polisorbato 80 per ogni mL di soluzione ricostituita. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Alle donne in età fertile si raccomanda di effettuare un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento. Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose se il trattamento viene interrotto (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sotatercept in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (aumenti di perdite post-impianto, riduzione del peso corporeo del feto e ritardo nell'ossificazione) (vedere paragrafo 5.3).

Winrevair non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se sotatercept/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima dose del trattamento.

Fertilità

Sulla base dei risultati ottenuti sugli animali, sotatercept può compromettere la fertilità femminile e maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sotatercept non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza nello studio STELLAR o nello studio ZENITH sono state epistassi (45,3%), cefalea (26,7%), telangettasia (25,6%), diarrea (25,6%), emoglobina aumentata (15,1%), trombocitopenia (15,1%), capogiro (14,7%), dolore dorsale (14%), eruzione cutanea (12,3%) e sanguinamento gengivale (10,5%).

Le reazioni avverse gravi riportate con maggiore frequenza sono state trombocitopenia (< 1,2%), epistassi (< 1,2%) e capogiro (< 1,2%).

Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento sono state epistassi e telangettasia.

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di sotatercept è stata valutata negli studi registrativi controllati con placebo STELLAR e ZENITH, che includevano rispettivamente 163 e 86 pazienti affetti da PAH in trattamento con sotatercept (vedere paragrafo 5.1). La durata mediana del trattamento con sotatercept era di 313 giorni nello studio STELLAR e di 434,5 giorni nello studio ZENITH.

La Tabella 3 riporta le reazioni avverse segnalate con sotatercept negli studi clinici controllati con placebo e nella sorveglianza post-commercializzazione. Queste sono elencate nella tabella seguente secondo classificazione MedDRA per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come molto comuni ($\geq 1/10$), comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rare (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e molto rare ($< 1/10.000$) e non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili successivi all'immissione in commercio).

Tabella 3: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni del tratto urinario
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Trombocitopenia ^{1,2} Emoglobina aumentata ¹
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiro Cefalea
Patologie cardiache	Non nota	Versamento pericardico ¹
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Epistassi
	Non comune	Shunt intrapolmonare ³
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea Sanguinamento gengivale ⁴
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Telangectasia ¹ Eruzione cutanea
	Comune	Eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore dorsale ⁴
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Prurito in sede di iniezione
Esami diagnostici	Comune	Pressione arteriosa aumentata ^{1,5}

¹ Vedere Descrizione delle reazioni avverse selezionate

² Comprende "trombocitopenia" e "conta delle piastrine diminuita"

³ Vedere "Dati sulla sicurezza a lungo termine"

⁴ La categoria di frequenza è basata sullo studio ZENITH

⁵ Comprende "ipertensione", "pressione arteriosa diastolica aumentata" e "pressione arteriosa aumentata"

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Emoglobina aumentata

Nello studio STELLAR, è stata riportata Hgb aumentata ("emoglobina aumentata" e "policitemia") nell'8,6% dei pazienti in trattamento con sotatercept. Sulla base dei dati di laboratorio, si sono verificati aumenti moderati di Hgb ($> 1,24$ mmol/L (2 g/dL) superiore all'ULN) nel 15,3% dei pazienti in trattamento con sotatercept.

Nello studio ZENITH, è stata segnalata Hgb aumentata nel 15,1% dei pazienti in trattamento con sotatercept. Sulla base dei dati di laboratorio, si sono verificati aumenti moderati di Hgb nel 7,1% dei pazienti in trattamento con sotatercept.

Gli aumenti di Hgb sono stati gestiti mediante aggiustamenti della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Trombocitopenia

Nello studio STELLAR, è stata riportata trombocitopenia ("trombocitopenia" e "conta delle piastrine diminuita") nel 10,4% dei pazienti in trattamento con sotatercept. Una riduzione severa della conta delle piastrine $< 50 \times 10^9/L$ si è verificata nel 2,5% dei pazienti in trattamento con sotatercept. La trombocitopenia è stata riportata più frequentemente nei pazienti che ricevevano anche infusione di prostaciclina (21,5%) rispetto ai pazienti che non ricevevano infusione di prostaciclina (3,1%).

Nello studio ZENITH, è stata riportata trombocitopenia nel 15,1% dei pazienti in trattamento con sotatercept. Una riduzione severa della conta delle piastrine $< 50 \times 10^9/L$ si è verificata nel 6,0% dei pazienti in trattamento con sotatercept. La trombocitopenia è stata riportata solo nei pazienti che ricevevano anche infusione di prostaciclina (24,5%).

La trombocitopenia è stata gestita mediante aggiustamenti della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Telangectasia

Nello studio STELLAR, è stata osservata telangectasia nel 16,6% dei pazienti in trattamento con sotatercept. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 18,6 settimane. Le interruzioni del trattamento dovute a telangectasia sono state pari all'1% nel gruppo sotatercept.

Nello studio ZENITH, è stata osservata telangectasia nel 25,6% dei pazienti in trattamento con sotatercept. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 12,8 settimane. Non si sono verificate interruzioni del trattamento dovute a telangectasia nel gruppo sotatercept.

Pressione arteriosa aumentata

Nello studio STELLAR, è stata riportata pressione arteriosa aumentata nel 4,3% dei pazienti in trattamento con sotatercept. Nei pazienti in trattamento con sotatercept, la pressione arteriosa sistolica media è aumentata rispetto al basale di 2,2 mmHg e la pressione arteriosa diastolica è aumentata di 4,9 mmHg a 24 settimane.

Nello studio ZENITH, è stata riportata pressione arteriosa aumentata nel 2,3% dei pazienti in trattamento con sotatercept. Nei pazienti in trattamento con sotatercept, la pressione arteriosa sistolica media è aumentata rispetto al basale di 3,1 mmHg e la pressione arteriosa diastolica è aumentata di 5,1 mmHg a 24 settimane.

Versamento pericardico

Sono stati segnalati casi di insorgenza o peggioramento di versamenti pericardici (incluso tamponamento cardiaco) in pazienti trattati con sotatercept, nonostante il miglioramento o la stabilizzazione dell'emodinamica della PAH. La maggior parte dei casi è stata segnalata in pazienti con PAH associata a malattia del tessuto connettivo, versamento pericardico preesistente o entrambi; la maggior parte ha ricevuto anche analoghi della prostaciclina.

Anziani

Ad eccezione degli eventi emorragici (un gruppo collettivo di eventi avversi di interesse clinico), non sono emerse differenze in termini di sicurezza tra i sottogruppi < 65 anni e ≥ 65 anni.

Nello studio STELLAR, gli eventi emorragici si sono verificati più comunemente nel sottogruppo sotatercept comprendente i pazienti più anziani (52% versus 31,9% nei pazienti di età < 65 anni); tuttavia, non si è riscontrato uno sbilanciamento rilevante tra le categorie di età per alcun evento emorragico specifico. Sanguinamento grave si è verificato nel 3,6% dei pazienti di età < 65 anni e nell'8,0% dei pazienti di età ≥ 65 anni in trattamento con sotatercept.

Nello studio ZENITH, gli eventi emorragici si sono verificati più comunemente nel sottogruppo sotatercept comprendente i pazienti più anziani (73,3% versus 60,7% nei pazienti di età < 65 anni). Sanguinamento grave si è verificato nel 3,6% dei pazienti di età < 65 anni e nel 13,3% dei pazienti di età ≥ 65 anni in trattamento con sotatercept.

Dati sulla sicurezza a lungo termine

Sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine provenienti da studi clinici aggregati di Fase 2 e Fase 3 (n=431). La durata media dell'esposizione era di 657 giorni. Il profilo di sicurezza è risultato generalmente simile a quello osservato nello studio registrativo STELLAR. È stato segnalato shunt intrapolmonare destro-sinistro nei partecipanti che hanno sviluppato un peggioramento dell'ipossiemia nonostante un miglioramento dell'emodinamica della PAH.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In uno studio di Fase 1 su volontari sani, un partecipante trattato con sotatercept alla dose di 1 mg/kg ha manifestato un aumento di Hgb associato a ipertensione sintomatica che è migliorata con la flebotomia.

Nel caso di sovradosaggio in un paziente con PAH, gli aumenti di Hgb e della pressione arteriosa devono essere monitorati attentamente e devono essere fornite terapie di supporto secondo necessità (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Sotatercept non è dializzabile durante l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipertensivi, antipertensivi per l'ipertensione arteriosa polmonare, codice ATC: C02KX06

Meccanismo d'azione

Sotatercept è un inibitore del segnale delle attivine con elevata selettività per l'Attivina-A, una glicoproteina dimerica che appartiene alla superfamiglia dei ligandi del fattore di crescita trasformante- β (*transforming growth factor- β* , TGF- β). L'Attivina-A si lega al recettore dell'attivina di tipo IIA (*activin receptor type IIA*, ActRIIA) regolando i segnali chiave per l'infiammazione, la proliferazione cellulare, l'apoptosi e l'omeostasi dei tessuti.

Nei pazienti affetti da PAH si riscontra un aumento dei livelli di Attivina-A. Il legame dell'attivina all'ActRIIA promuove i segnali proliferativi, mentre diminuisce i segnali anti-proliferativi del recettore della proteina morfogenetica ossea di tipo II (*bone morphogenetic protein receptor type II*, BMPRII). Lo sbilanciamento dei segnali ActRIIA-BMPRII alla base della PAH determina l'iperproliferazione delle cellule vascolari, causando un rimodellamento patologico della parete arteriosa polmonare, il restringimento del lume arterioso, l'aumento della resistenza vascolare polmonare con conseguente aumento della pressione arteriosa polmonare e disfunzione ventricolare destra.

Sotatercept consiste in una proteina di fusione ricombinante omodimerica del recettore dell'attivina di tipo IIA-Fc (ActRIIA-Fc), che agisce come una trappola per ligandi in grado di eliminare l'Attivina-A in eccesso e altri ligandi per ActRIIA, al fine di inibire i segnali dell'attivina. Di conseguenza, sotatercept ripristina l'equilibrio tra i segnali pro-proliferativi (mediati da ActRIIA/Smad2/3) e anti-proliferativi (mediati da BMPRII/Smad1/5/8) modulando la proliferazione vascolare.

Effetti farmacodinamici

Uno studio clinico di Fase 2 (PULSAR) ha valutato la resistenza vascolare polmonare (*pulmonary vascular resistance*, PVR) in pazienti affetti da PAH dopo 24 settimane di trattamento con sotatercept. La riduzione della PVR rispetto al basale è stata significativamente maggiore nei gruppi trattati con 0,7 mg/kg e 0,3 mg/kg di sotatercept rispetto al gruppo placebo. La differenza media dei minimi quadrati (*least squares*, LS) aggiustata per placebo rispetto al basale era di -269,4 $\text{din}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ (IC

95%: -365,8, -173,0) per il gruppo trattato con 0,7 mg/kg di sotatercept e di -151,1 din*sec/cm⁵ (IC 95%: -249,6, -52,6) per il gruppo trattato con 0,3 mg/kg di sotatercept.

Nei modelli di ratto sulla PAH, un analogo di sotatercept ha ridotto l'espressione di marcatori pro-infiammatori sulla parete arteriosa polmonare, ha ridotto il reclutamento leucocitario, ha inibito la proliferazione delle cellule endoteliali e muscolari lisce e ha promosso l'apoptosi nel sistema vascolare malato. Queste alterazioni cellulari sono state associate a un assottigliamento delle pareti vascolari, all'annullamento del rimodellamento arterioso e ventricolare destro e al miglioramento dell'emodinamica.

Immunogenicità

Sono stati rilevati gli anticorpi anti-farmaco (*Anti-drug antibodies*, ADA) nel 27% dei pazienti nello studio STELLAR e nel 43% dei pazienti nello studio ZENITH. Non è stata osservata alcuna evidenza di impatto degli ADA sulla farmacocinetica, sull'efficacia o sulla sicurezza.

Efficacia e sicurezza clinica

STELLAR

L'efficacia di sotatercept è stata valutata in pazienti adulti affetti da PAH nell'ambito dello studio registrativo STELLAR. STELLAR era uno studio clinico, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, a gruppi paralleli, in cui 323 pazienti affetti da PAH (FC II o III dell'OMS) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere sotatercept (dose iniziale di 0,3 mg/kg aumentata fino alla dose target di 0,7 mg/kg) (n = 163) o placebo (n = 160) somministrato per via sottocutanea una volta ogni 3 settimane. I pazienti hanno proseguito il trattamento assegnato nel periodo di trattamento a lungo termine in doppio cieco fino al completamento della Settimana 24 per tutti i pazienti.

I partecipanti in questo studio erano adulti con età mediana di 48,0 anni (intervallo: da 18 a 82 anni), di cui il 16,7% con età \geq 65 anni. Il peso mediano era di 68,2 kg (intervallo: da 38,0 a 141,3 kg); l'89,2% dei partecipanti era di etnia bianca e il 79,3% non era di etnia ispanica o latina; il 79,3% era di sesso femminile. Le eziologie della PAH più comuni erano PAH idiopatica (58,5%), PAH ereditaria (18,3%) e PAH associata a malattie del tessuto connettivo (14,9%), PAH associata a cardiopatia congenita semplice con *shunt* sistemico-polmonari riparati (5%) o PAH indotta da medicinali o tossine (3,4%). Il tempo medio trascorso dalla diagnosi di PAH allo screening era di 8,76 anni.

La maggior parte dei partecipanti riceveva una triplice (61,3%) o duplice (34,7%) terapia di base per la PAH e più di un terzo (39,9%) riceveva infusioni di prostaciclina. Le percentuali di partecipanti appartenenti alla FC II dell'OMS era di 48,6% e alla FC III dell'OMS era di 51,4%. Lo studio STELLAR ha escluso i pazienti con diagnosi di PAH associata all'HIV, PAH associata a ipertensione portale, PAH associata alla schistosomiasi e PVOD.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione rispetto al basale della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (*6-Minute Walk Distance*, 6MWD) alla Settimana 24. Nel gruppo di trattamento con sotatercept, la mediana della variazione rispetto al basale aggiustata per placebo della 6MWD alla Settimana 24 è stata di 40,8 metri (IC 95%: 27,5-54,1; $p < 0,001$). La mediana delle variazioni aggiustata per placebo della 6MWD alla Settimana 24 è stata valutata anche per i sottogruppi. L'effetto del trattamento era coerente tra i diversi sottogruppi inclusi sesso, gruppo diagnostico PAH, terapia di base al basale, terapia al basale con infusione di prostaciclina, FC dell'OMS e PVR al basale.

Gli endpoint secondari comprendevano miglioramento multicomponente (*multicomponent improvement*, MCI), miglioramento di PVR, miglioramento del peptide natriuretico N-terminale di tipo pro B (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP), miglioramento della FC dell'OMS, miglioramento del tempo intercorso fino al decesso o alla prima comparsa di eventi di peggioramento clinico.

MCI era un endpoint predefinito misurato in base alla percentuale di pazienti che raggiungevano tutti i tre seguenti criteri alla Settimana 24 rispetto al basale: miglioramento della 6MWD (aumento \geq 30 m),

miglioramento di NT-proBNP (diminuzione di NT-proBNP \geq 30% o mantenimento/raggiungimento di un livello di NT-proBNP $<$ 300 ng/L) e miglioramento della FC dell'OMS o mantenimento della FC II dell'OMS.

La progressione della malattia è stata misurata in base al tempo intercorso fino al decesso o alla prima insorgenza di un evento di peggioramento clinico. Gli eventi di peggioramento clinico comprendevano l'inserimento in lista per un trapianto polmonare e/o cardiaco correlato al peggioramento, la necessità di iniziare una terapia di salvataggio con una terapia di base approvata per la PAH o la necessità di aumentare la dose di infusione di prostaciclina di \geq 10%, la necessità di una settostomia atriale, il ricovero in ospedale per peggioramento della PAH (\geq 24 ore) o deterioramento della PAH (peggiore della FC dell'OMS e diminuzione della 6MWD \geq 15% con entrambi gli eventi che si verificano in contemporanea o in momenti diversi). Gli eventi di peggioramento clinico e di decessi sono stati registrati fino a completamento della visita dell'ultimo paziente alla Settimana 24 (dati fino al *cut-off*; durata mediana dell'esposizione 33,6 settimane).

Alla Settimana 24, il 38,9% dei pazienti trattati con sotatercept ha mostrato un miglioramento del MCI rispetto al 10,1% nel gruppo placebo ($p < 0,001$). La differenza mediana del trattamento di PVR tra il gruppo sotatercept e il gruppo placebo è stata di $-234,6$ $\text{din}^*\text{sec}/\text{cm}^5$ (IC 95%: $-288,4$, $-180,8$; $p < 0,001$). La differenza mediana del trattamento di NT-proBNP tra i gruppi sotatercept e placebo è stata di $-441,6$ pg/mL (IC 95%: $-573,5$, $-309,6$; $p < 0,001$). Il miglioramento della FC dell'OMS rispetto al basale si è verificato nel 29% dei pazienti del gruppo sotatercept rispetto al 13,8% del gruppo placebo ($p < 0,001$).

Il trattamento con sotatercept ha determinato una riduzione dell'82% (HR 0,182, IC 95%: 0,075, 0,441; $p < 0,001$) nella comparsa di eventi di morte o peggioramento clinico rispetto a placebo (vedere Tabella 4). L'effetto del trattamento con sotatercept rispetto al placebo è iniziato entro la Settimana 10 ed è continuato per tutta la durata dello studio.

Tabella 4: Decesso o eventi di peggioramento clinico

	Sotatercept (N = 163)	Placebo (N = 160)
Numero totale di soggetti deceduti o che hanno manifestato almeno un evento di peggioramento clinico, n (%)	7 (4,3)	29 (18,1)
Valutazione del decesso o della prima comparsa di eventi clinici peggiorativi*, n (%)		
Decesso	2 (1,2)	6 (3,8)
Inserimento in lista per trapianto polmonare e/o cardiaco correlato al peggioramento	1 (0,6)	1 (0,6)
Necessità di settostomia atriale	0 (0,0)	0 (0,0)
Ricovero in ospedale a causa della PAH (\geq 24 ore)	0 (0,0)	8 (5,0)
Deterioramento della PAH [†]	4 (2,5)	15 (9,4)

* Un soggetto può avere più di una valutazione registrata per il primo evento di peggioramento clinico. Ci sono stati 2 partecipanti che hanno ricevuto placebo e nessun partecipante che ha ricevuto sotatercept a cui è stata registrata più di una valutazione per il loro primo evento di peggioramento clinico. Questa analisi ha escluso la componente "necessità di iniziare una terapia di salvataggio con una terapia approvata per la PAH o necessità di aumentare la dose di infusione di prostaciclina del 10% o superiore".

[†] Il deterioramento della terapia per la PAH è definito da entrambi i seguenti eventi che si verificano in qualsiasi momento, anche se iniziati in momenti diversi, rispetto ai valori al basale: (a) Peggioramento della classe funzionale dell'OMS (da II a III, da III a IV, da II a IV, ecc.); e (b) Riduzione della 6MWD di \geq 15% (confermata da due 6MWT a distanza l'una dall'altra di almeno 4 ore, ma non superiore a una settimana).

N = numero di soggetti nella popolazione FAS; n = numero di soggetti nella categoria. Le percentuali sono calcolate come $(n/N)*100$.

ZENITH

Nello studio ZENITH l'efficacia di sotatercept è stata valutata in pazienti adulti affetti da PAH FC III o IV dell'OMS ad alto rischio di mortalità. ZENITH era uno studio clinico in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, a gruppi paralleli, in cui 172 pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere

sotatercept (dose iniziale di 0,3 mg/kg aumentata fino alla dose target di 0,7 mg/kg) (n = 86) o placebo (n = 86) somministrato per via sottocutanea una volta ogni 3 settimane. I pazienti che non hanno presentato un evento correlato all'endpoint composito primario hanno proseguito il periodo di trattamento in doppio cieco e controllato con placebo, mentre i pazienti che hanno manifestato un evento correlato al peggioramento della PAH che ha comportato un ricovero in ospedale di durata ≥ 24 ore sono stati eleggibili per l'arruolamento nello studio di follow-up a lungo termine in aperto (*long-term follow-up*, LTFU) denominato SOTERIA.

I partecipanti allo studio ZENITH erano adulti con età mediana di 57,5 anni (intervallo: da 18 a 75 anni), di cui il 29,1% con età ≥ 65 anni; l'86,6% dei partecipanti era di etnia bianca e l'87,8% non era di etnia ispanica o latina; e il 76,7% era di genere femminile. Le eziologie della PAH studiate erano PAH idiopatica (50,0%), PAH associata a malattie del tessuto connettivo (CTD) (27,9%), PAH ereditaria (10,5%), PAH indotta da medicinali o tossine (6,4%) e PAH associata a *shunt* congeniti riparati (5,2%). Il tempo medio trascorso dalla diagnosi di PAH allo screening era di 7,68 anni. I partecipanti ricevevano una triplice (72,1%) o duplice (27,9%) terapia di base per la PAH e il 59,3% riceveva infusioni di prostaciclina. Le percentuali di partecipanti appartenenti alla FC III dell'OMS era di 74,4% e alla FC IV dell'OMS era di 25,6%. Il punteggio di rischio REVEAL Lite 2 era < 9 per il 2,3% dei partecipanti, compreso tra 9 e 10 per il 67,4% dei partecipanti e ≥ 11 per il 30,2% dei partecipanti. Lo studio ZENITH ha escluso i pazienti con diagnosi di PAH associata all'HIV, PAH associata a ipertensione portale, PVD o emangiomatosi capillare polmonare o segni evidenti di coinvolgimento capillare e/o venoso.

L'endpoint primario di efficacia era il tempo intercorso fino al primo evento di decesso per qualsiasi causa, trapianto polmonare o ricovero in ospedale ≥ 24 ore correlato al peggioramento della PAH. Il trattamento con sotatercept ha determinato una riduzione del 76% (HR: 0,24; IC 95%: 0,13, 0,43; $p < 0,0001$) dell'insorgenza del primo evento dell'endpoint composito primario (vedere Tabella 5). Al momento del cutoff dei dati, un numero inferiore di partecipanti nel gruppo di trattamento con sotatercept (15 (17,4%)) rispetto al gruppo placebo (47 (54,7%)) ha manifestato un evento dell'endpoint composito primario.

Il tempo mediano al primo evento è stato di 9,6 mesi (IC 95%: 6,2, 14,8) nel gruppo placebo. Le curve di Kaplan-Meier hanno iniziato a separarsi approssimativamente alla Settimana 5 e la separazione è aumentata per il resto dello studio (vedere Figura 1). L'effetto del trattamento è stato coerente tra i diversi sottogruppi, inclusi età, genere, sottotipo di PAH (associata a CTD rispetto a non associata a CTD), FC dell'OMS, terapia di base doppia rispetto a triplice al basale, terapia di infusione con prostaciclina al basale, PVR al basale ed eGFR al basale.

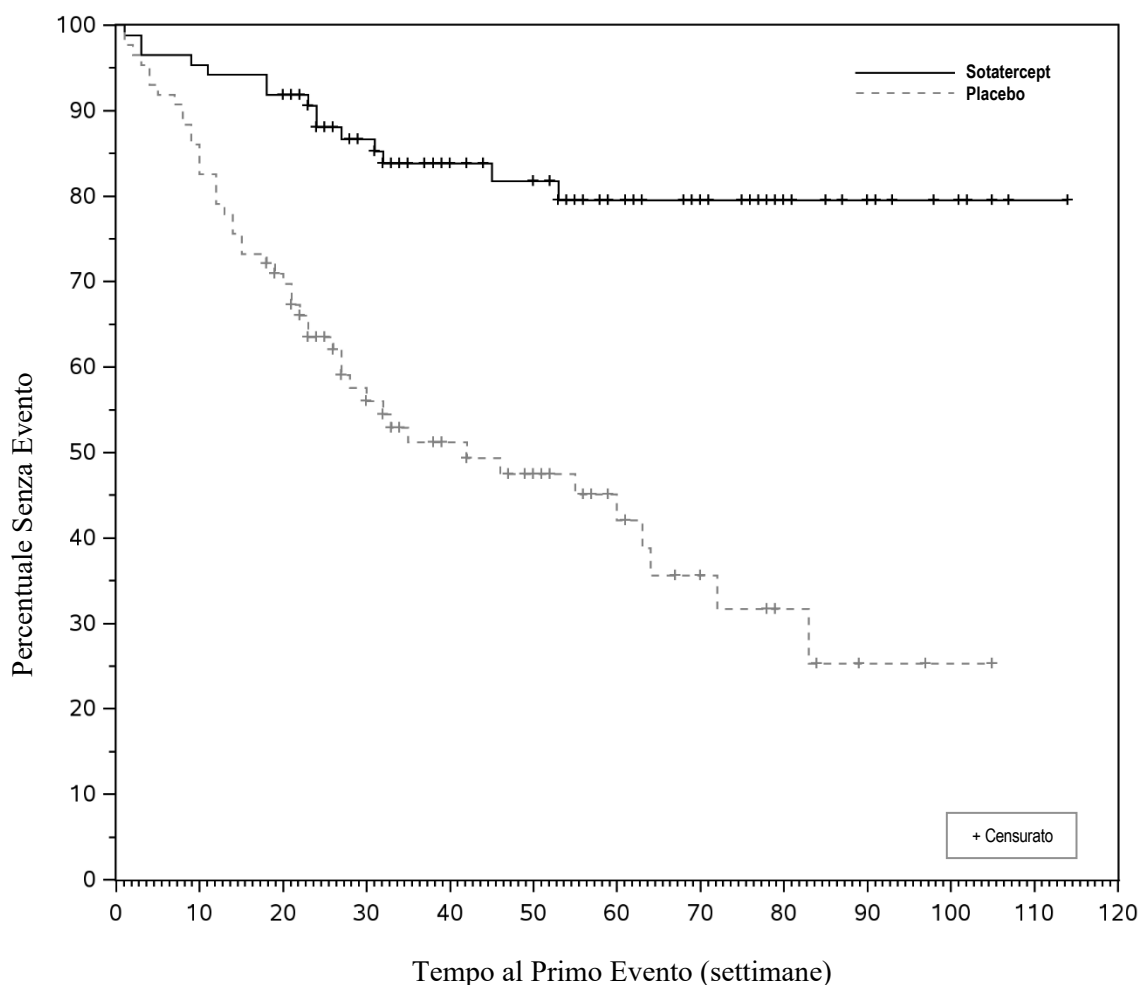
Tabella 5: Componenti dell'endpoint primario

	Sotatercept (N = 86) n (%)	Placebo (N = 86) n (%)	Hazard ratio (IC 95%) p-value^a
Numero (%) di partecipanti con ≥ 1 evento primario durante o dopo lo studio ZENITH	15 (17,4)	47 (54,7)	0,24 (0,13; 0,43) $< 0,0001$
Partecipanti con primo evento del composito, per componente ^b			
Decesso per tutte le cause ^c	6 (7,0)	3 (3,5)	
Trapianto polmonare	1 (1,2)	1 (1,2)	
Ricovero in ospedale ≥ 24 ore correlato al peggioramento della PAH	8 (9,3)	43 (50,0)	
Partecipanti con qualsiasi evento relativo ai componenti del composito ^d			
Decesso per tutte le cause ^{c,e}	7 (8,1)	13 (15,1)	
Trapianto polmonare	1 (1,2)	6 (7,0)	

Ricovero in ospedale ≥ 24 ore correlato al peggioramento della PAH	8 (9,3)	43 (50,0)
---	---------	-----------

- ^a L'analisi dell'endpoint composito primario comprende il primo evento di morbilità-mortalità accertato fino alla data di cutoff dei dati. Sono inclusi tutti i decessi avvenuti prima del cutoff dei dati, indipendentemente dall'accertamento e dal fatto che si siano verificati durante o dopo lo studio ZENITH.
- ^b I partecipanti che hanno manifestato più di un componente vengono conteggiati solo per il componente che si è verificato per primo.
- ^c Include tutti i decessi fino alla data di cutoff dei dati, ad eccezione di quelli che si sono verificati dopo il trapianto polmonare o l'arruolamento nello studio SOTERIA.
- ^d Mostra ogni componente dell'endpoint primario composito come risultato indipendente. Un partecipante è incluso in più di una riga se sono stati osservati più eventi che soddisfano la definizione dell'endpoint primario.
- ^e Corrisponde al primo endpoint secondario dello studio ZENITH.

Figura 1: Diagramma di Kaplan-Meier per il tempo al primo evento di decesso per tutte le cause, trapianto polmonare o ricovero in ospedale correlato al peggioramento della PAH ≥ 24 ore



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=numero di partecipanti a rischio

Sulla base del risultato dell'endpoint primario, lo studio è stato interrotto per efficacia favorevole all'analisi *ad interim*. L'analisi primaria del primo endpoint secondario nella strategia di test gerarchica, la sopravvivenza globale (*overall survival, OS*), ha incluso tutti i decessi fino al cutoff dei dati, ad eccezione di quelli che si sono verificati dopo il trapianto polmonare o l'arruolamento in uno studio di follow-up a lungo termine (vedere Tabella 5). La stima puntuale dell'HR per l'OS ha favorito il gruppo di trattamento con sotatercept rispetto al gruppo placebo (HR: 0,42; IC 95%: 0,17, 1,07; $p = 0,0313$), ma il limite per la significatività statistica all'analisi *ad interim* ($p < 0,0021$) non è stato superato.

Gli altri endpoint secondari includevano miglioramenti nella sopravvivenza libera da trapianto, NT-proBNP, pressione arteriosa polmonare media (*pulmonary arterial pressure*, PAP), PVR, 6MWD, gittata cardiaca e FC dell'OMS.

La stima puntuale della sopravvivenza libera da trapianto ha favorito il gruppo di trattamento con sotatercept rispetto al gruppo placebo (HR: 0,34; IC 95%: 0,15, 0,78). Alla Settimana 24, la differenza mediana del trattamento di NT-proBNP tra i gruppi sotatercept e placebo era di -2.339,1 pg/mL (IC 95%: (da -3.378,7 a -1.299,4)). La differenza mediana del trattamento della PAP media tra i gruppi sotatercept e placebo era di -21,2 mm Hg (IC 95%: da -27,8 a -14,6). La differenza mediana del trattamento di PVR tra i gruppi sotatercept e placebo era di -339,6 dyn*sec/cm⁵ (IC 95%: da -511,1 a -168,1). La differenza mediana del trattamento di 6MWD tra i gruppi sotatercept e placebo era di 63,0 m (IC 95%: da 23,2 a 102,7). La differenza mediana del trattamento della gittata cardiaca tra i gruppi sotatercept e placebo era di 0,5 L/min (IC 95%: da -0,2 a 1,2). Il miglioramento della FC dell'OMS rispetto al basale si è verificato nel 55,8% dei pazienti trattati con sotatercept rispetto al 27,9% dei pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Winrevair in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei pazienti affetti da PAH, nella fase 2 e nella fase 3 degli studi PULSAR, SPECTRA e STELLAR, la media geometrica (coefficiente di variazione % (CV %)) dell'AUC allo stato stazionario e della concentrazione massima allo stato stazionario (C_{max}) alla dose di 0,7 mg/kg ogni 3 settimane è stata rispettivamente pari a 171,3 mcg×d/mL (34,2%) e 9,7 mcg/mL (30%). L'AUC e la C_{max} di sotatercept aumentano proporzionalmente con la dose. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo circa 15 settimane di trattamento. Il rapporto di accumulo dell'AUC di sotatercept era di circa 2,2. L'esposizione al sotatercept nei partecipanti con PAH nella fase 3 dello studio ZENITH era coerente con i dati sopra riportati.

Assorbimento

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, la formulazione sottocutanea (s.c.) ha una biodisponibilità assoluta di circa il 66%. La concentrazione massima di sotatercept si raggiunge in un tempo mediano per il raggiungimento della concentrazione massima del medicinale (T_{max}) di circa 7 giorni (intervallo da 2 a 8 giorni) dopo dosi multiple ogni 4 settimane.

Distribuzione

Il volume di distribuzione centrale (CV%) di sotatercept è di circa 3,6 L (24,7%). Il volume di distribuzione periferico (CV%) è di circa 1,7 L (73,3%).

Biotrasformazione

Sotatercept viene catabolizzato dai processi generali di degradazione proteica.

Eliminazione

La clearance di sotatercept è di circa 0,18 L/giorno. La media geometrica dell'emivita terminale (CV%) è di circa 21 giorni (33,8%).

Popolazioni specifiche

Età, sesso e origine etnica

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica (PK) di sotatercept in base all'età (da 18 a 81 anni), al sesso o all'origine etnica (82,9% Caucasica, 3,1% Nera, 7,1% Asiatica e 6,9% altra).

Peso corporeo

La clearance e il volume di distribuzione centrale di sotatercept aumentavano con l'aumento del peso corporeo. Il regime di dosaggio raccomandato in base al peso determina un'esposizione costante a sotatercept.

Compromissione renale

La farmacocinetica di sotatercept nei pazienti affetti da PAH con compromissione renale da lieve a moderata (eGFR compreso tra 30 e 89 mL/min/1,73m²) è risultata paragonabile a quella riscontrata nei pazienti con funzione renale normale (eGFR \geq 90 mL/min/1,73m²). La compromissione renale severa (eGFR compreso tra 15 e 30 mL/min/1,73m², n = 3) non ha avuto impatto sulla farmacocinetica di sotatercept. Inoltre, la farmacocinetica di sotatercept risulta paragonabile tra i pazienti con nefropatia allo stadio terminale (*end-stage renal disease*, ESRD) non-PAH (eGFR < 15 mL/min/1,73m²) e quelli con funzione renale normale. Sotatercept non è dializzabile durante l'emodialisi. Sono disponibili dati limitati sull'uso di sotatercept in pazienti affetti da PAH con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min/1,73m²).

Compromissione epatica

Sotatercept non è stato studiato in pazienti affetti da PAH con compromissione epatica (Classificazione Child-Pugh da A a C). Non si prevede che la compromissione epatica influisca sul metabolismo di sotatercept, poiché sotatercept viene metabolizzato tramite catabolismo cellulare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità o mutagenicità con sotatercept.

Tossicità a dosi ripetute

Nei ratti e nelle scimmie, gli studi di tossicità s.c. più estesi sono durati rispettivamente 3 mesi e 9 mesi. Nei ratti, gli effetti avversi hanno incluso degenerazione del dotto efferente/testicolare, congestione/necrosi della ghiandola surrenale, glomerulonefrite membranosa proliferativa e nefrite tubulo-interstiziale nei reni. Le alterazioni renali non erano reversibili dopo un periodo di recupero di 1 mese. Nelle scimmie, le alterazioni avverse hanno incluso matrice interstiziale aumentata nella giunzione cortico-midollare, dimensione ridotta del ciuffo glomerulare, glomerulonefrite e nefrite tubulo-interstiziale nei reni. Le alterazioni renali nelle scimmie si sono parzialmente risolte dopo un periodo di recupero di 3 mesi. Alla dose senza effetto avverso osservabile (*no observed adverse effect level*, NOAEL) nei ratti e nelle scimmie, le esposizioni a sotatercept erano \leq 2 volte l'esposizione clinica alla dose massima raccomandata nell'uomo (*maximum recommended human dose*, MRHD). Altri risultati che si sono verificati ai limiti dell'esposizione clinica nelle scimmie comprendevano infiltrato infiammatorio epatico, deplezione linfoide a livello della milza e infiltrato infiammatorio nel plesso coroideo.

Tossicità riproduttiva

In uno studio sulla fertilità femminile, la durata del ciclo estrale era aumentata, i tassi di gravidanza erano diminuiti, si sono verificati aumenti delle perdite pre e post impianto e dimensioni ridotte della prole viva. Al NOAEL per gli endpoint di fertilità femminile, l'esposizione a sotatercept è stata 2 volte l'AUC clinica alla MRHD.

Nei maschi si sono verificati cambiamenti istologici non reversibili nei dotti efferenti, nei testicoli e negli epididimi. I cambiamenti istomorfologici nei testicoli dei ratti erano correlati all'indice di

fertilità ridotto che si è invertito durante il periodo libero da trattamento di 13 settimane. Non è stato stabilito un NOAEL per i cambiamenti istologici testicolari e il NOAEL per i cambiamenti funzionali della fertilità maschile fornisce un'esposizione sistemica 2 volte l'esposizione clinica alla MRHD.

Negli studi di tossicità sullo sviluppo embrio-fetale, gli effetti nei ratti e nei conigli comprendevano una riduzione del numero di feti vivi e del peso corporeo dei feti, ritardi nell'ossificazione e un aumento dei riassorbimenti e delle perdite post-impianto. Solo nei ratti, si sono verificate variazioni scheletriche (aumento del numero di costole soprannumerarie e alterazioni del numero di vertebre toraciche o lombari). Al NOAEL nei ratti e nei conigli, le esposizioni a sotatercept erano rispettivamente 2 volte e 0,4 volte l'esposizione clinica alla MRHD.

In uno studio sullo sviluppo pre e postnatale nei ratti, non sono stati osservati effetti indesiderati correlati a sotatercept nei cuccioli della prima generazione filiale (F1) provenienti da madri a cui erano state somministrate dosi durante la gestazione con esposizioni stimate fino a 2 volte la MRHD. Nei cuccioli F1 provenienti da madri a cui erano state somministrate dosi durante l'allattamento, la diminuzione del peso dei cuccioli è risultata correlata a ritardi nella maturazione sessuale. Il NOAEL per gli effetti sulla crescita e sulla maturazione nei cuccioli fornisce un'esposizione sistemica pari a 0,6 volte l'esposizione clinica alla MRHD.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Acido citrico monoidrato (E330)

Sodio citrato (E331)

Polisorbato 80 (E433)

Saccarosio

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

4 anni

Dopo ricostituzione

La stabilità biochimica e biofisica durante l'uso è stata dimostrata per 4 ore a 30 °C.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente o al massimo entro 4 ore dalla ricostituzione.

Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Winrevair 45 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Flaconcino in vetro di tipo I da 2 mL con tappo in gomma bromobutilica rivestito con polimero e sigillo in alluminio con una capsula rimovibile in polipropilene di colore verde contenente 45 mg di sotatercept.

Siringa preriempita (cartuccia in vetro di tipo I chiusa con un tappo in gomma bromobutilica) con 1 mL di solvente.

Winrevair 60 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Flaconcino in vetro di tipo I da 2 mL con tappo in gomma bromobutilica rivestito con polimero e sigillo in alluminio con una capsula rimovibile in polipropilene di colore bordeaux contenente 60 mg di sotatercept.

Siringa preriempita (cartuccia in vetro di tipo I chiusa con un tappo in gomma bromobutilica) con 1,3 mL di solvente.

Winrevair polvere e solvente per soluzione iniettabile è disponibile nelle seguenti confezioni:

- Kit contenenti 1 flaconcino con 45 mg di polvere, 1 siringa preriempita con 1,0 mL di solvente, 1 siringa dosatrice con graduazioni da 0,1 mL, 1 adattatore per flaconcino (13 mm), 1 ago per iniezione e 4 tamponi imbevuti di alcol.
- Kit contenenti 2 flaconcini con 45 mg di polvere, 2 siringhe preriempite con 1,0 mL di solvente, 1 siringa dosatrice con graduazioni da 0,1 mL, 2 adattatori per flaconcino (13 mm), 1 ago per iniezione e 8 tamponi imbevuti di alcol.
- Kit contenenti 1 flaconcino con 60 mg di polvere, 1 siringa preriempita con 1,3 mL di solvente, 1 siringa dosatrice con graduazioni da 0,1 mL, 1 adattatore per flaconcino (13 mm), 1 ago per iniezione e 4 tamponi imbevuti di alcol.
- Kit contenenti 2 flaconcini con 60 mg di polvere, 2 siringhe preriempite con 1,3 mL di solvente, 1 siringa dosatrice con graduazioni da 0,1 mL, 2 adattatori per flaconcino (13 mm), 1 ago per iniezione e 8 tamponi imbevuti di alcol.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Selezione del kit appropriato

Se il peso di un paziente richiede l'uso di due flaconcini da 45 mg o due flaconcini da 60 mg, deve essere utilizzato un kit da 2 flaconcini al posto di due kit da 1 flaconcino per eliminare la necessità di iniezioni multiple (vedere paragrafo 6.5).

Istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione

Winrevair polvere e solvente per soluzione iniettabile deve essere ricostituito prima dell'uso e somministrato come iniezione singola in base al peso del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Vedere l'opuscolo sulle Istruzioni per l'uso fornito nel kit per le istruzioni dettagliate passo dopo passo su come preparare e somministrare il medicinale. Di seguito viene riportato un quadro generale sulle istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione.

Ricostituzione

- Rimuovere il kit dal frigorifero e attendere 15 minuti per consentire alla(e) siringa(ghe) preriempita(e) e al medicinale di raggiungere la temperatura ambiente prima della preparazione.
- Controllare il flaconcino per verificare che il medicinale non sia scaduto. La polvere deve essere di colore da bianco a biancastro e può avere l'aspetto di una massa compatta o spezzettata.
- Rimuovere il coperchio di protezione dal flaconcino contenente la polvere e pulire il tappo di gomma con un tampone imbevuto di alcol.
- Fissare l'adattatore per flaconcino al flaconcino.
- Ispezionare visivamente la siringa preriempita per verificare l'assenza di danni o perdite e l'acqua sterile all'interno per accertare che non siano presenti particelle visibili.
- Rompere il cappuccio della siringa preriempita e collegare la siringa all'adattatore per flaconcino.
- Iniettare tutta l'acqua sterile dalla siringa collegata al flaconcino contenente la polvere:
 - La siringa preriempita fornita con il flaconcino da 45 mL contiene 1,0 mL di acqua sterile.
 - La siringa preriempita fornita con il flaconcino da 60 mL contiene 1,3 mL di acqua sterile.

Dopo la ricostituzione, il flaconcino da 45 mg può fornire solo una dose massima di 0,9 mL di medicinale e il flaconcino da 60 mg può fornire solo una dose massima di 1,2 mL di medicinale. Dopo la ricostituzione la concentrazione finale è 50 mg/mL.

- Ruotare delicatamente il flaconcino per ricostituire il medicinale. Non scuotere o agitare energicamente.
- Lasciare riposare il flaconcino per un massimo di 3 minuti per permettere alle bolle di scomparire.
- Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita. Se miscelata correttamente, la soluzione ricostituita deve essere da limpida a opalescente e da incolore a leggermente giallo-brunastra e non deve contenere grumi o polvere.
- Svitare la siringa dall'adattatore per flaconcino e gettare la siringa vuota.
- Se è stato prescritto un kit da 2 flaconcini, ripetere i passaggi di questa sezione per preparare il secondo flaconcino.
- Utilizzare la soluzione ricostituita il prima possibile, ma non oltre 4 ore dalla ricostituzione.

Preparazione della siringa dosatrice

- Prima di preparare la siringa dosatrice, ispezionare visivamente la soluzione ricostituita. La soluzione ricostituita deve essere da limpida a opalescente e da incolore a leggermente giallo-brunastra e non deve contenere grumi o polvere.
- Pulire l'adattatore per flaconcino con un tampone imbevuto di alcol.
- Rimuovere la siringa dosatrice dalla confezione e collegarla all'adattatore per flaconcino.
- Capovolgere la siringa e il flaconcino e prelevare il volume corretto per l'iniezione, in base al peso del paziente.
 - Se la dose da somministrare richiede l'uso di due flaconcini, prelevare l'intero contenuto del primo flaconcino e trasferirlo lentamente nel secondo flaconcino, per garantire l'accuratezza della dose.
 - Capovolgere la siringa e il flaconcino e prelevare la quantità di medicinale necessaria.
- Se necessario, premere lo stantuffo per rimuovere il medicinale o l'aria in eccesso dalla siringa.
- Rimuovere la siringa dall'adattatore per flaconcino e collegare l'ago.

Somministrazione

Winrevair deve essere somministrato tramite singola iniezione sottocutanea.

- Selezionare la sede di iniezione sull'addome (ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico), sulla parte superiore della coscia o sulla parte superiore del braccio e pulirla con un tampone

imbevuto di alcol. Per ogni iniezione, selezionare una nuova sede che non sia dolente e che non presenti cicatrici o lividi.

- In caso di somministrazione da parte del paziente o di un *caregiver*, è necessario istruirlo a praticare l'iniezione solo nell'addome o nella parte superiore della coscia (vedere l'opuscolo "Istruzioni per l'uso").
- Eseguire l'iniezione sottocutanea.
- Gettare la siringa vuota. Non riutilizzare la siringa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Vedere paragrafo 4.4 per le istruzioni sulla tracciabilità dei medicinali biologici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

24 marzo 2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Winrevair 45 mg polvere per soluzione iniettabile

Winrevair 60 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Winrevair 45 mg polvere per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 45 mg di sotatercept. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 50 mg di sotatercept.

Winrevair 60 mg polvere per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 60 mg di sotatercept. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 50 mg di sotatercept.

Sotatercept è una proteina di fusione ricombinante omodimerica costituita dal dominio extracellulare del recettore umano di tipo IIA dell'attivina (ActRIIA), legato al dominio Fc dell'immunoglobulina G1 (IgG1) umana, prodotta in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile).

Polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Winrevair, in associazione ad altre terapie per l'ipertensione arteriosa polmonare (*pulmonary arterial hypertension*, PAH), è indicato per il trattamento della PAH in pazienti adulti di classe funzionale (*Functional Class*, FC) II, III e IV dell'OMS (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Winrevair deve essere iniziato e monitorato solo da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della PAH.

Posologia

Winrevair viene somministrato una volta ogni 3 settimane tramite singola iniezione sottocutanea in base al peso del paziente.

Dose iniziale raccomandata

Prima di somministrare la dose iniziale devono essere misurati il livello di emoglobina (Hgb) e la conta delle piastrine (vedere paragrafo 4.4). L'inizio del trattamento è controindicato se la conta delle piastrine è costantemente $< 50 \times 10^9/L$ (vedere paragrafo 4.3).

Il trattamento viene iniziato con una dose singola di 0,3 mg/kg (vedere Tabella 1).

Tabella 1: Volume di iniezione per la dose di 0,3 mg/kg

Fascia di peso del paziente (kg)	Volume iniettato (mL)	Tipo di confezione
30,0 – 40,8	0,2	Confezione contenente 1 x flaconcino da 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	Confezione contenente 1 x flaconcino da 60 mg
174,2 – 180,0	1,1	

*La concentrazione della soluzione ricostituita è di 50 mg/mL (vedere paragrafo 6.6)

Dose target raccomandata

Tre settimane dopo una singola dose iniziale di 0,3 mg/kg, la dose deve essere aumentata fino alla dose target raccomandata di 0,7 mg/kg, dopo aver verificato che il livello di Hgb e la conta delle piastrine siano accettabili (vedere paragrafo 4.2 “*Aggiustamenti della dose dovuti all’aumento dell’emoglobina o alla riduzione della conta delle piastrine*”). Il trattamento deve essere continuato con la dose di 0,7 mg/kg ogni 3 settimane, a meno che si rendano necessari aggiustamenti della dose.

Tabella 2: Volume di iniezione per la dose di 0,7 mg/kg

Fascia di peso del paziente (kg)	Volume di iniezione (mL)	Tipo di confezione
30,0 – 31,7	0,4	Confezione contenente 1 x flaconcino da 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	Confezione contenente 1 x flaconcino da 60 mg
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	Confezione contenente 2 x flaconcini da 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	Confezione contenente 2 x flaconcini da 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 superiore	2,4	

*La concentrazione della soluzione ricostituita è di 50 mg/mL (vedere paragrafo 6.6)

Aggiustamenti della dose dovuti all'aumento dell'emoglobina o alla riduzione della conta delle piastrine

Hgb e conta delle piastrine devono essere monitorate per le prime 5 dosi o più a lungo se i valori sono instabili. Successivamente, Hgb e conta delle piastrine devono essere controllate ogni 3-6 mesi e, se necessario, la dose deve essere aggiustata (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Il trattamento deve essere posticipato di 3 settimane (cioè posticipo di una dose) se si verifica uno dei seguenti eventi:

- Il livello di Hgb aumenta di > 1,24 mmol/L (2 g/dL) rispetto alla dose precedente ed è superiore al limite superiore della norma (*upper limit of normal*, ULN).
- Il livello di Hgb aumenta di > 2,48 mmol/L (4 g/dL) rispetto al basale.
- Il livello di Hgb aumenta di > 1,24 mmol/L (2 g/dL) superiore all'ULN.
- La conta delle piastrine si riduce a < 50 x 10⁹/L.

Hgb e conta delle piastrine devono essere nuovamente controllate prima di riprendere il trattamento.

In caso di posticipi del trattamento di durata > 9 settimane, il trattamento deve essere ripreso alla dose di 0,3 mg/kg e la dose deve essere aumentata fino a 0,7 mg/kg dopo aver verificato che il livello di Hgb e la conta delle piastrine siano accettabili.

In caso di posticipi del trattamento di durata > 9 settimane dovuti a una conta delle piastrine costantemente < 50 x 10⁹/L, il medico deve effettuare una rivalutazione del rapporto beneficio/rischio per il paziente prima di riprendere il trattamento.

Dose dimenticata

Se viene dimenticata una dose, somministrarla il prima possibile. Se la dose dimenticata non viene assunta entro 3 giorni dalla data prevista, modificare il programma in modo da mantenere un intervallo di 3 settimane tra le dosi.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani di età > 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Sono disponibili dati limitati sull'uso di sotatercept in pazienti affetti da PAH con compromissione renale severa (velocità di filtrazione glomerulare stimata (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) < 30 mL/min/1,73m²).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di compromissione epatica (classificazione Child-Pugh da A a C). Sotatercept non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Winrevair nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Winrevair è esclusivamente per uso singolo.

Deve essere ricostituito prima dell'uso. Il medicinale ricostituito è una soluzione da limpida a opalescente e da incolore a leggermente giallo-brunastra.

Winrevair deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea nell'addome (ad almeno 5 cm dall'ombelico), nella parte superiore del braccio o nella parte superiore della coscia. Non deve essere iniettato in sedi che presentano cicatrici, dolorabilità o contusioni. La stessa sede di iniezione non deve essere usata per due iniezioni consecutive.

Per le istruzioni dettagliate sulla corretta preparazione e somministrazione di Winrevair, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

I pazienti con conta delle piastrine costantemente < 50 x 10⁹/L prima di iniziare il trattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Eritrocitosi

Nei pazienti sottoposti a trattamento con sotatercept sono stati osservati aumenti di Hgb. Un'eritrocitosi severa può aumentare il rischio di eventi tromboembolici e di sindrome da iperviscosità. Usare cautela nei pazienti con eritrocitosi che presentano un rischio aumentato di eventi tromboembolici. L'Hgb deve essere monitorata prima della somministrazione di ogni dose per le prime 5 dosi, o più a lungo se i valori sono instabili, e successivamente ogni 3-6 mesi per determinare se sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Trombocitopenia severa

In alcuni pazienti sottoposti a trattamento con sotatercept è stata osservata una riduzione della conta delle piastrine inclusa trombocitopenia severa (conta delle piastrine $< 50 \times 10^9/L$). La trombocitopenia è stata riportata più frequentemente nei pazienti trattati anche con infusioni di prostaciclina (da 21,5% a 24,5%) rispetto ai pazienti che non erano trattati con infusioni di prostaciclina (da 0,0% a 3,1%) (vedere paragrafo 4.8). La trombocitopenia severa può aumentare il rischio di eventi emorragici. La conta delle piastrine deve essere monitorata prima della somministrazione di ogni dose per le prime 5 dosi, o più a lungo se i valori sono instabili, e successivamente ogni 3-6 mesi per determinare se sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.2).

Sanguinamento grave

Negli studi clinici, sono stati osservati eventi di sanguinamento grave (inclusa emorragia gastrointestinale e intracranica) dal 4,3% al 7,0% dei pazienti durante il trattamento con sotatercept (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con eventi di sanguinamento grave avevano più probabilità di essere in terapia di base con prostaciclina e/o agenti antitrombotici, di avere una conta delle piastrine bassa o di avere un'età pari o superiore a 65 anni. I pazienti devono essere informati di eventuali segni e sintomi di perdita di sangue. Il medico deve valutare e trattare adeguatamente gli eventi di sanguinamento. Sotatercept non deve essere somministrato se il paziente presenta un evento di sanguinamento grave.

Limitazione dei dati clinici

Gli studi clinici non hanno incluso i partecipanti con PAH associata al virus dell'immunodeficienza umana (*human immunodeficiency virus*, HIV), ipertensione portale, schistosomiasi o malattia veno-occlusiva polmonare (*pulmonary veno occlusive disease*, PVOD).

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene 0,20 mg di polisorbato 80 per ogni mL di soluzione ricostituita. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Alle donne in età fertile si raccomanda di effettuare un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento. Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose se il trattamento viene interrotto (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sotatercept in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (aumenti di perdite post-impianto, riduzione del peso corporeo del feto e ritardo nell'ossificazione) (vedere paragrafo 5.3).

Winrevair non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se sotatercept/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima dose del trattamento.

Fertilità

Sulla base dei risultati ottenuti sugli animali, sotatercept può compromettere la fertilità femminile e maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sotatercept non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza nello studio STELLAR o nello studio ZENITH sono state epistassi (45,3%), cefalea (26,7%), telangectasia (25,6%), diarrea (25,6%), emoglobina aumentata (15,1%), trombocitopenia (15,1%), capogiro (14,7%), dolore dorsale (14%), eruzione cutanea (12,3%) e sanguinamento gengivale (10,5%).

Le reazioni avverse gravi riportate con maggiore frequenza sono state trombocitopenia (< 1,2%), epistassi (< 1,2%) e capogiro (< 1,2%).

Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento sono state epistassi e telangectasia.

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di sotatercept è stata valutata negli studi registrativi controllati con placebo STELLAR e ZENITH, che includevano rispettivamente 163 e 86 pazienti affetti da PAH in trattamento con sotatercept (vedere paragrafo 5.1). La durata mediana del trattamento con sotatercept era di 313 giorni nello studio STELLAR e di 434,5 giorni nello studio ZENITH.

La Tabella 3 riporta le reazioni avverse segnalate con sotatercept negli studi clinici controllati con placebo e nella sorveglianza post-commercializzazione. Queste sono elencate nella tabella seguente secondo classificazione MedDRA per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come molto comuni ($\geq 1/10$), comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rare (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e molto rare ($< 1/10.000$) e non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili successivi all'immissione in commercio).

Tabella 3: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni del tratto urinario
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Trombocitopenia ^{1,2} Emoglobina aumentata ¹
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiro Cefalea
Patologie cardiache	Non nota	Versamento pericardico ¹
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Epistassi
	Non comune	Shunt intrapolmonare ³
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea Sanguinamento gengivale ⁴
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Telangectasia ¹ Eruzione cutanea
	Comune	Eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore dorsale ⁴
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Prurito in sede di iniezione
Esami diagnostici	Comune	Pressione arteriosa aumentata ^{1,5}

¹ Vedere Descrizione delle reazioni avverse selezionate

² Comprende “trombocitopenia” e “conta delle piastrine diminuita”

³ Vedere “Dati sulla sicurezza a lungo termine”

⁴ La categoria di frequenza è basata sullo studio ZENITH

⁵ Comprende “ipertensione”, “pressione arteriosa diastolica aumentata” e “pressione arteriosa aumentata”

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Emoglobina aumentata

Nello studio STELLAR, è stata riportata Hgb aumentata (“emoglobina aumentata” e “policitemia”) nell’8,6% dei pazienti in trattamento con sotatercept. Sulla base dei dati di laboratorio, si sono verificati aumenti moderati di Hgb (> 1,24 mmol/L (2 g/dL) superiore l’ULN) nel 15,3% dei pazienti in trattamento con sotatercept.

Nello studio ZENITH, è stata segnalata Hgb aumentata nel 15,1% dei pazienti in trattamento con sotatercept. Sulla base dei dati di laboratorio, si sono verificati aumenti moderati di Hgb nel 7,1% dei pazienti in trattamento con sotatercept.

Gli aumenti di Hgb sono stati gestibili mediante aggiustamenti della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Trombocitopenia

Nello studio STELLAR, è stata riportata trombocitopenia (“trombocitopenia” e “conta delle piastrine diminuita”) nel 10,4% dei pazienti in trattamento con sotatercept. Una riduzione severa della conta delle piastrine < 50 x 10⁹/L si è verificata nel 2,5% dei pazienti in trattamento con sotatercept. La trombocitopenia è stata riportata più frequentemente nei pazienti che ricevevano anche infusione di prostaciclina (21,5%) rispetto ai pazienti che non ricevevano infusione di prostaciclina (3,1%).

Nello studio ZENITH, è stata riportata trombocitopenia nel 15,1% dei pazienti in trattamento con sotatercept. Una riduzione severa della conta delle piastrine < 50 x 10⁹/L si è verificata nel 6,0% dei pazienti in trattamento con sotatercept. La trombocitopenia è stata riportata solo nei pazienti che ricevevano anche infusione di prostaciclina (24,5%).

La trombocitopenia è stata gestita mediante aggiustamenti della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Telangectasia

Nello studio STELLAR, è stata osservata telangectasia nel 16,6% dei pazienti in trattamento con sotatercept. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 18,6 settimane. Le interruzioni del trattamento dovute a telangectasia sono state pari all'1% nel gruppo sotatercept.

Nello studio ZENITH, è stata osservata telangectasia nel 25,6% dei pazienti in trattamento con sotatercept. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 12,8 settimane. Non si sono verificate interruzioni del trattamento dovute a telangectasia nel gruppo sotatercept.

Pressione arteriosa aumentata

Nello studio STELLAR, è stata riportata pressione arteriosa aumentata nel 4,3% dei pazienti in trattamento con sotatercept. Nei pazienti in trattamento con sotatercept, la pressione arteriosa sistolica media è aumentata rispetto al basale di 2,2 mmHg e la pressione arteriosa diastolica è aumentata di 4,9 mmHg a 24 settimane.

Nello studio ZENITH, è stata riportata pressione arteriosa aumentata nel 2,3% dei pazienti in trattamento con sotatercept. Nei pazienti in trattamento con sotatercept, la pressione arteriosa sistolica media è aumentata rispetto al basale di 3,1 mmHg e la pressione arteriosa diastolica è aumentata di 5,1 mmHg a 24 settimane.

Versamento pericardico

Sono stati segnalati casi di insorgenza o peggioramento di versamenti pericardici (incluso tamponamento cardiaco) in pazienti trattati con sotatercept, nonostante il miglioramento o la stabilizzazione dell'emodinamica della PAH. La maggior parte dei casi è stata segnalata in pazienti con PAH associata a malattia del tessuto connettivo, versamento pericardico preesistente o entrambi; la maggior parte ha ricevuto anche analoghi della prostaciclina.

Anziani

Ad eccezione degli eventi emorragici (un gruppo collettivo di eventi avversi di interesse clinico), non sono emerse differenze in termini di sicurezza tra i sottogruppi < 65 anni e ≥ 65 anni.

Nello studio STELLAR, gli eventi emorragici si sono verificati più comunemente nel sottogruppo sotatercept comprendente i pazienti più anziani (52% versus 31,9% nei pazienti di età < 65 anni); tuttavia, non si è riscontrato uno sbilanciamento rilevante tra le categorie di età per alcun evento emorragico specifico. Sanguinamento grave si è verificato nel 3,6% dei pazienti di età < 65 anni e nell'8,0% dei pazienti di età ≥ 65 anni in trattamento con sotatercept.

Nello studio ZENITH, gli eventi emorragici si sono verificati più comunemente nel sottogruppo sotatercept comprendente i pazienti più anziani (73,3% versus 60,7% nei pazienti di età < 65 anni). Sanguinamento grave si è verificato nel 3,6% dei pazienti di età < 65 anni e nel 13,3% dei pazienti di età ≥ 65 anni in trattamento con sotatercept.

Dati sulla sicurezza a lungo termine

Sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine provenienti da studi clinici aggregati di Fase 2 e Fase 3 (n=431). La durata media dell'esposizione era di 657 giorni. Il profilo di sicurezza è risultato generalmente simile a quello osservato nello studio registrativo STELLAR. È stato segnalato shunt intrapolmonare destro-sinistro nei partecipanti che hanno sviluppato un peggioramento dell'ipossiemia nonostante un miglioramento dell'emodinamica della PAH.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In uno studio di Fase 1 su volontari sani, un partecipante trattato con sotatercept alla dose di 1 mg/kg ha manifestato un aumento di Hgb associato a ipertensione sintomatica che è migliorata con la flebotomia.

Nel caso di sovradosaggio in un paziente con PAH, gli aumenti di Hgb e della pressione arteriosa devono essere monitorati attentamente e devono essere fornite terapie di supporto secondo necessità (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Sotatercept non è dializzabile durante l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipertensivi, antipertensivi per l'ipertensione arteriosa polmonare, codice ATC: C02KX06

Meccanismo d'azione

Sotatercept è un inibitore del segnale delle attivine con elevata selettività per l'Attivina-A, una glicoproteina dimerica che appartiene alla superfamiglia dei ligandi del fattore di crescita trasformante- β (*transforming growth factor- β* , TGF- β). L'Attivina-A si lega al recettore dell'attivina di tipo IIA (*activin receptor type IIA*, ActRIIA) regolando i segnali chiave per l'infiammazione, la proliferazione cellulare, l'apoptosi e l'omeostasi dei tessuti.

Nei pazienti affetti da PAH si riscontra un aumento dei livelli di Attivina-A. Il legame dell'attivina all'ActRIIA promuove i segnali proliferativi, mentre diminuisce i segnali anti-proliferativi del recettore della proteina morfogenetica ossea di tipo II (*bone morphogenetic protein receptor type II*, BMPRII). Lo sbilanciamento dei segnali ActRIIA-BMPRII alla base della PAH determina l'iperproliferazione delle cellule vascolari, causando un rimodellamento patologico della parete arteriosa polmonare, il restringimento del lume arterioso, l'aumento della resistenza vascolare polmonare con conseguente aumento della pressione arteriosa polmonare e disfunzione ventricolare destra.

Sotatercept consiste in una proteina di fusione ricombinante omodimerica del recettore dell'attivina di tipo IIA-Fc (ActRIIA-Fc), che agisce come una trappola per ligandi in grado di eliminare l'Attivina-A in eccesso e altri ligandi per ActRIIA, al fine di inibire i segnali dell'attivina. Di conseguenza, sotatercept ripristina l'equilibrio tra i segnali pro-proliferativi (mediati da ActRIIA/Smad2/3) e anti-proliferativi (mediati da BMPRII/Smad1/5/8) modulando la proliferazione vascolare.

Effetti farmacodinamici

Uno studio clinico di Fase 2 (PULSAR) ha valutato la resistenza vascolare polmonare (*pulmonary vascular resistance*, PVR) in pazienti affetti da PAH dopo 24 settimane di trattamento con sotatercept. La riduzione della PVR rispetto al basale è stata significativamente maggiore nei gruppi trattati con 0,7 mg/kg e 0,3 mg/kg di sotatercept rispetto al gruppo placebo. La differenza media dei minimi quadrati (*least squares*, LS) aggiustata per placebo rispetto al basale era di -269,4 $\text{din}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ (IC 95%: -365,8, -173,0) per il gruppo trattato con 0,7 mg/kg di sotatercept e di -151,1 $\text{din}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ (IC 95%: -249,6, -52,6) per il gruppo trattato con 0,3 mg/kg di sotatercept.

Nei modelli di ratto sulla PAH, un analogo di sotatercept ha ridotto l'espressione di marcatori pro-infiammatori sulla parete arteriosa polmonare, ha ridotto il reclutamento leucocitario, ha inibito la proliferazione delle cellule endoteliali e muscolari lisce e ha promosso l'apoptosi nel sistema vascolare malato. Queste alterazioni cellulari sono state associate a un assottigliamento delle pareti vascolari,

all'annullamento del rimodellamento arterioso e ventricolare destro e al miglioramento dell'emodinamica.

Immunogenicità

Sono stati rilevati gli anticorpi anti-farmaco (*Anti-drug antibodies*, ADA) nel 27% dei pazienti nello studio STELLAR e nel 43% dei pazienti nello studio ZENITH. Non è stata osservata alcuna evidenza di impatto degli ADA sulla farmacocinetica, sull'efficacia o sulla sicurezza.

Efficacia e sicurezza clinica

STELLAR

L'efficacia di sotatercept è stata valutata in pazienti adulti affetti da PAH nell'ambito dello studio registrativo STELLAR. STELLAR era uno studio clinico, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, a gruppi paralleli, in cui 323 pazienti affetti da PAH (FC II o III OMS) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere sotatercept (dose iniziale di 0,3 mg/kg aumentata fino alla dose target di 0,7 mg/kg) (n = 163) o placebo (n = 160) somministrato per via sottocutanea una volta ogni 3 settimane. I pazienti hanno proseguito il trattamento assegnato nel periodo di trattamento a lungo termine in doppio cieco fino al completamento della Settimana 24 per tutti i pazienti.

I partecipanti in questo studio erano adulti con età mediana di 48,0 anni (intervallo: da 18 a 82 anni), di cui il 16,7% con età ≥ 65 anni. Il peso mediano era di 68,2 kg (intervallo: da 38,0 a 141,3 kg); l'89,2% dei partecipanti era di etnia bianca e il 79,3% non era di etnia ispanica o latina; il 79,3% era di sesso femminile. Le eziologie della PAH più comuni erano PAH idiopatica (58,5%), PAH ereditaria (18,3%) e PAH associata a malattie del tessuto connettivo (14,9%), PAH associata a cardiopatia congenita semplice con *shunt* sistemico-polmonari riparati (5%) o PAH indotta da medicinali o tossine (3,4%). Il tempo medio trascorso dalla diagnosi di PAH allo screening era di 8,76 anni.

La maggior parte dei partecipanti riceveva una triplice (61,3%) o duplice (34,7%) terapia di base per la PAH e più di un terzo (39,9%) riceveva infusioni di prostaciclina. Le percentuali di partecipanti appartenenti alla FC II dell'OMS era di 48,6% e alla FC III dell'OMS era di 51,4%. Lo studio STELLAR ha escluso i pazienti con diagnosi di PAH associata al virus dell'HIV, PAH associata a ipertensione portale, PAH associata alla schistosomiasi e PVOD.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione rispetto al basale della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (*6-Minute Walk Distance*, 6MWD) alla Settimana 24. Nel gruppo di trattamento con sotatercept, la mediana della variazione rispetto al basale aggiustata per placebo della 6MWD alla Settimana 24 è stata di 40,8 metri (IC 95%: 27,5-54,1; $p < 0,001$). La mediana delle variazioni aggiustata per placebo della 6MWD alla Settimana 24 è stata valutata anche per i sottogruppi. L'effetto del trattamento era coerente tra i diversi sottogruppi inclusi sesso, gruppo diagnostico PAH, terapia di base al basale, terapia al basale con infusione di prostaciclina, FC dell'OMS e PVR al basale.

Gli endpoint secondari comprendevano miglioramento multicomponente (*multicomponent improvement*, MCI), miglioramento di PVR, miglioramento del peptide natriuretico N-terminale di tipo pro B (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP), miglioramento della FC dell'OMS, miglioramento del tempo intercorso fino al decesso o alla prima comparsa di eventi di peggioramento clinico.

MCI era un endpoint predefinito misurato in base alla percentuale di pazienti che raggiungevano tutti i tre seguenti criteri alla Settimana 24 rispetto al basale: miglioramento della 6MWD (aumento ≥ 30 m), miglioramento di NT-proBNP (diminuzione di NT-proBNP $\geq 30\%$ o mantenimento/raggiungimento di un livello di NT-proBNP < 300 ng/L) e miglioramento della FC dell'OMS o mantenimento della FC II dell'OMS.

La progressione della malattia è stata misurata in base al tempo intercorso fino al decesso o alla prima insorgenza di un evento di peggioramento clinico. Gli eventi di peggioramento clinico comprendevano l'inserimento in lista per un trapianto polmonare e/o cardiaco correlato al peggioramento, la necessità

di iniziare una terapia di salvataggio con una terapia di base approvata per la PAH o la necessità di aumentare la dose di infusione di prostaciclina di $\geq 10\%$, la necessità di una settostomia atriale, il ricovero in ospedale per peggioramento della PAH (≥ 24 ore) o deterioramento della PAH (peggiore della FC dell'OMS e diminuzione della 6MWD $\geq 15\%$ con entrambi gli eventi che si verificano in contemporanea o in momenti diversi). Gli eventi di peggioramento clinico e di decessi sono stati registrati fino a completamento della visita dell'ultimo paziente alla Settimana 24 (dati fino al *cut-off*; durata mediana dell'esposizione 33,6 settimane).

Alla Settimana 24, il 38,9% dei pazienti trattati con sotatercept ha mostrato un miglioramento del MCI rispetto al 10,1% nel gruppo placebo ($p < 0,001$). La differenza mediana del trattamento di PVR tra il gruppo sotatercept e il gruppo placebo è stata di $-234,6 \text{ din}^* \text{sec}/\text{cm}^5$ (IC 95%: $-288,4, -180,8$; $p < 0,001$). La differenza mediana del trattamento di NT-proBNP tra i gruppi sotatercept e placebo è stata di $-441,6 \text{ pg/mL}$ (IC 95%: $-573,5, -309,6$; $p < 0,001$). Il miglioramento della FC dell'OMS rispetto al basale si è verificato nel 29% dei pazienti del gruppo sotatercept rispetto al 13,8% del gruppo placebo ($p < 0,001$).

Il trattamento con sotatercept ha determinato una riduzione dell'82% (HR 0,182, IC 95%: 0,075, 0,441; $p < 0,001$) nella comparsa di eventi di morte o peggioramento clinico rispetto a placebo (vedere Tabella 4). L'effetto del trattamento con sotatercept rispetto al placebo è iniziato entro la Settimana 10 ed è continuato per tutta la durata dello studio.

Tabella 4: Decesso o eventi di peggioramento clinico

	Sotatercept (N = 163)	Placebo (N = 160)
Numero totale di soggetti deceduti o che hanno manifestato almeno un evento di peggioramento clinico, n (%)	7 (4,3)	29 (18,1)
Valutazione del decesso o della prima comparsa di eventi clinici peggiorativi*, n (%)		
Decesso	2 (1,2)	6 (3,8)
Inserimento in lista per trapianto polmonare e/o cardiaco correlato al peggioramento	1 (0,6)	1 (0,6)
Necessità di settostomia atriale	0 (0,0)	0 (0,0)
Ricovero in ospedale a causa della PAH (≥ 24 ore)	0 (0,0)	8 (5,0)
Deterioramento della PAH [†]	4 (2,5)	15 (9,4)

* Un soggetto può avere più di una valutazione registrata per il primo evento di peggioramento clinico. Ci sono stati 2 partecipanti che hanno ricevuto placebo e nessun partecipante che ha ricevuto sotatercept a cui è stata registrata più di una valutazione per il loro primo evento di peggioramento clinico. Questa analisi ha escluso la componente "necessità di iniziare una terapia di salvataggio con una terapia approvata per la PAH o necessità di aumentare la dose di infusione di prostaciclina del 10% o superiore".

† Il deterioramento della terapia per la PAH è definito da entrambi i seguenti eventi che si verificano in qualsiasi momento, anche se iniziati in momenti diversi, rispetto ai valori al basale: (a) Peggioramento della classe funzionale dell'OMS (da II a III, da III a IV, da II a IV, ecc.); e (b) Riduzione della 6MWD di $\geq 15\%$ (confermata da due 6MWT a distanza l'una dall'altra di almeno 4 ore, ma non superiore a una settimana).

N = numero di soggetti nella popolazione FAS; n = numero di soggetti nella categoria. Le percentuali sono calcolate come $(n/N) \times 100$.

ZENITH

Nello studio ZENITH l'efficacia di sotatercept è stata valutata in pazienti adulti affetti da PAH FC III o IV dell'OMS ad alto rischio di mortalità. ZENITH era uno studio clinico in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, a gruppi paralleli, in cui 172 pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere sotatercept (dose iniziale di 0,3 mg/kg aumentata fino alla dose target di 0,7 mg/kg) (n=86) o placebo (n=86) somministrato per via sottocutanea una volta ogni 3 settimane. I pazienti che non hanno presentato un evento correlato all'endpoint composito primario hanno proseguito il periodo di trattamento in doppio cieco e controllato con placebo, mentre i pazienti che hanno manifestato un evento correlato al peggioramento della PAH che ha comportato un ricovero in ospedale di durata ≥ 24 ore sono stati eleggibili per l'arruolamento nello studio di follow-up a lungo termine in aperto (*long-term follow-up*, LTFU) denominato SOTERIA.

I partecipanti allo studio ZENITH erano adulti con età mediana di 57,5 anni (intervallo: da 18 a 75 anni), di cui il 29,1% con età ≥ 65 anni; l'86,6% dei partecipanti era di etnia bianca e l'87,8% non era di etnia ispanica o latina; e il 76,7% era di genere femminile. Le eziologie della PAH studiate erano PAH idiopatica (50,0%), PAH associata a malattie del tessuto connettivo (CTD) (27,9%), PAH ereditaria (10,5%), PAH indotta da medicinali o tossine (6,4%) e PAH associata a *shunt* congeniti riparati (5,2%). Il tempo medio trascorso dalla diagnosi di PAH allo screening era di 7,68 anni. I partecipanti ricevevano una triplice (72,1%) o duplice (27,9%) terapia di base per la PAH e il 59,3% riceveva infusioni di prostaciclina. Le percentuali di partecipanti appartenenti alla FC III dell'OMS era di 74,4% e alla FC IV dell'OMS era di 25,6%. Il punteggio di rischio REVEAL Lite 2 era < 9 per il 2,3% dei partecipanti, compreso tra 9 e 10 per il 67,4% dei partecipanti e ≥ 11 per il 30,2% dei partecipanti. Lo studio ZENITH ha escluso i pazienti con diagnosi di PAH associata all'HIV, PAH associata a ipertensione portale, PVOD o emangiomatosi capillare polmonare o segni evidenti di coinvolgimento capillare e/o venoso.

L'endpoint primario di efficacia era il tempo intercorso fino al primo evento di decesso per qualsiasi causa, trapianto polmonare o ricovero in ospedale ≥ 24 ore correlato al peggioramento della PAH. Il trattamento con sotatercept ha determinato una riduzione del 76% (HR: 0,24; IC 95%: 0,13, 0,43; $p < 0,0001$) dell'insorgenza del primo evento dell'endpoint composito primario (vedere Tabella 5). Al momento del cutoff dei dati, un numero inferiore di partecipanti nel gruppo di trattamento con sotatercept (15 (17,4%)) rispetto al gruppo placebo (47 (54,7%)) ha manifestato un evento dell'endpoint composito primario.

Il tempo mediano al primo evento è stato di 9,6 mesi (IC 95%: 6,2, 14,8) nel gruppo placebo. Le curve di Kaplan-Meier hanno iniziato a separarsi approssimativamente alla Settimana 5 e la separazione è aumentata per il resto dello studio (vedere Figura 1). L'effetto del trattamento è stato coerente tra i diversi sottogruppi, inclusi età, genere, sottotipo di PAH (associata a CTD rispetto a non associata a CTD), FC dell'OMS, terapia di base doppia rispetto a triplice al basale, terapia di infusione con prostaciclina al basale, PVR al basale ed eGFR al basale.

Tabella 5: Componenti dell'endpoint primario

	Sotatercept (N = 86) n (%)	Placebo (N = 86) n (%)	Hazard ratio (IC 95%) p-value^a
Numero (%) di partecipanti con ≥ 1 evento primario durante o dopo lo studio ZENITH	15 (17,4)	47 (54,7)	0,24 (0,13; 0,43) $< 0,0001$
Partecipanti con primo evento del composito, per componente ^b			
Decesso per tutte le cause ^c	6 (7,0)	3 (3,5)	
Trapianto polmonare	1 (1,2)	1 (1,2)	
Ricovero in ospedale ≥ 24 ore correlato al peggioramento della PAH	8 (9,3)	43 (50,0)	
Partecipanti con qualsiasi evento relativo ai componenti del composito ^d			
Decesso per tutte le cause ^{e,c}	7 (8,1)	13 (15,1)	
Trapianto polmonare	1 (1,2)	6 (7,0)	
Ricovero in ospedale ≥ 24 ore correlato al peggioramento della PAH	8 (9,3)	43 (50,0)	

^a L'analisi dell'endpoint composito primario comprende il primo evento di morbilità-mortalità accertato fino alla data di cutoff dei dati. Sono inclusi tutti i decessi avvenuti prima del cutoff dei dati, indipendentemente dall'accertamento e dal fatto che si siano verificati durante o dopo lo studio ZENITH.

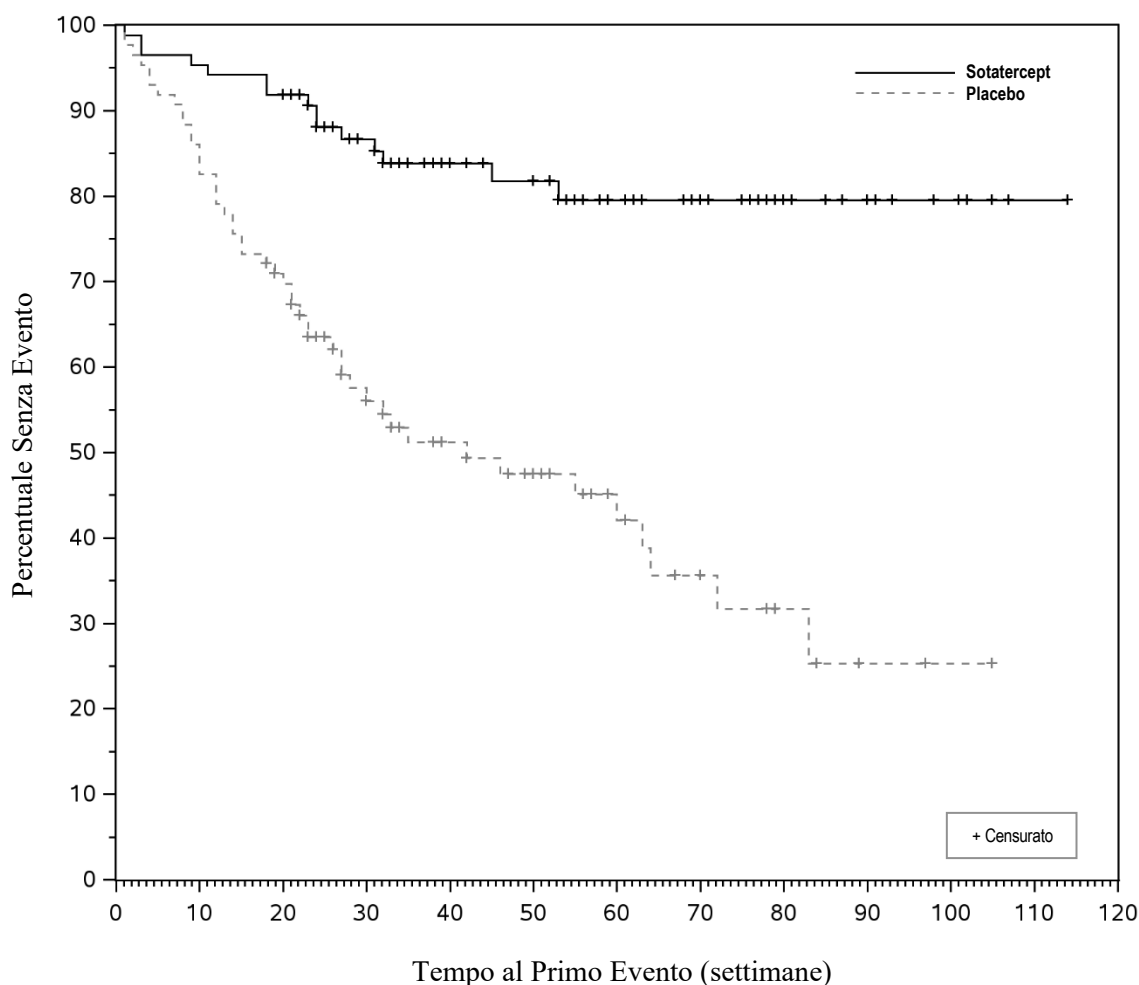
^b I partecipanti che hanno manifestato più di un componente vengono conteggiati solo per il componente che si è verificato per primo.

^c Include tutti i decessi fino alla data di cutoff dei dati, ad eccezione di quelli che si sono verificati dopo il trapianto polmonare o l'arruolamento nello studio SOTERIA.

^d Mostra ogni componente dell'endpoint primario composito come risultato indipendente. Un partecipante è incluso in più di una riga se sono stati osservati più eventi che soddisfano la definizione dell'endpoint primario.

^e Corrisponde al primo endpoint secondario dello studio ZENITH.

Figura 1: Diagramma di Kaplan-Meier per il tempo al primo evento di decesso per tutte le cause, trapianto polmonare o ricovero in ospedale correlato al peggioramento della PAH ≥ 24 ore



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=numero di partecipanti a rischio

Sulla base del risultato dell'endpoint primario, lo studio è stato interrotto per efficacia favorevole all'analisi *ad interim*. L'analisi primaria del primo endpoint secondario nella strategia di test gerarchica, la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS), ha incluso tutti i decessi fino al cutoff dei dati, ad eccezione di quelli che si sono verificati dopo il trapianto polmonare o l'arruolamento in uno studio di follow-up a lungo termine (vedere Tabella 5). La stima puntuale dell'HR per l'OS ha favorito il gruppo di trattamento con sotatercept rispetto al gruppo placebo (HR: 0,42; IC 95%: 0,17, 1,07; $p = 0,0313$), ma il limite per la significatività statistica all'analisi *ad interim* ($p < 0,0021$) non è stato superato.

Gli altri endpoint secondari includevano miglioramenti nella sopravvivenza libera da trapianto, NT-proBNP, pressione arteriosa polmonare media (*pulmonary arterial pressure*, PAP), PVR, 6MWD, gittata cardiaca e FC dell'OMS.

La stima puntuale della sopravvivenza libera da trapianto ha favorito il gruppo di trattamento con sotatercept rispetto al gruppo placebo (HR: 0,34; IC 95%: 0,15, 0,78). Alla Settimana 24, la differenza mediana del trattamento di NT-proBNP tra i gruppi sotatercept e placebo era di -2.339,1 pg/mL (IC 95%: (da -3.378,7 a -1.299,4)). La differenza mediana del trattamento della PAP media tra i gruppi

sotatercept e placebo era di -21,2 mm Hg (IC 95%: da -27,8 a -14,6). La differenza mediana del trattamento di PVR tra i gruppi sotatercept e placebo era di -339,6 dyn*sec/cm⁵ (IC 95%: da -511,1 a -168,1). La differenza mediana del trattamento di 6MWD tra i gruppi sotatercept e placebo era di 63,0 m (IC 95%: da 23,2 a 102,7). La differenza mediana del trattamento della gittata cardiaca tra i gruppi sotatercept e placebo era di 0,5 L/min (IC 95%: da -0,2 a 1,2). Il miglioramento della FC dell'OMS rispetto al basale si è verificato nel 55,8% dei pazienti trattati con sotatercept rispetto al 27,9% dei pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Winrevair in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei pazienti affetti da PAH, nella fase 2 e nella fase 3 degli studi PULSAR, SPECTRA e STELLAR, la media geometrica (coefficiente di variazione % (CV %)) dell'AUC allo stato stazionario e della concentrazione massima allo stato stazionario (C_{max}) alla dose di 0,7 mg/kg ogni 3 settimane è stata rispettivamente pari a 171,3 mcg×d/mL (34,2%) e 9,7 mcg/mL (30%). L'AUC e la C_{max} di sotatercept aumentano proporzionalmente con la dose. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo circa 15 settimane di trattamento. Il rapporto di accumulo dell'AUC di sotatercept era di circa 2,2. L'esposizione al sotatercept nei partecipanti con PAH nella fase 3 dello studio ZENITH era coerente con i dati sopra riportati.

Assorbimento

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, la formulazione sottocutanea (s.c.) ha una biodisponibilità assoluta di circa il 66%. La concentrazione massima di sotatercept si raggiunge in un tempo mediano per il raggiungimento della concentrazione massima del medicinale (T_{max}) di circa 7 giorni (intervallo da 2 a 8 giorni) dopo dosi multiple ogni 4 settimane.

Distribuzione

Il volume di distribuzione centrale (CV%) di sotatercept è di circa 3,6 L (24,7%). Il volume di distribuzione periferico (CV%) è di circa 1,7 L (73,3%).

Biotrasformazione

Sotatercept viene catabolizzato dai processi generali di degradazione proteica.

Eliminazione

La clearance di sotatercept è di circa 0,18 L/giorno. La media geometrica dell'emivita terminale (CV%) è di circa 21 giorni (33,8%).

Popolazioni specifiche

Età, sesso e origine etnica

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica (PK) di sotatercept in base all'età (da 18 a 81 anni), al sesso o all'origine etnica (82,9% Caucasica, 3,1% Nera, 7,1% Asiatica e 6,9% altra).

Peso corporeo

La clearance e il volume di distribuzione centrale di sotatercept aumentavano con l'aumentare del peso corporeo. Il regime di dosaggio raccomandato in base al peso determina un'esposizione costante a sotatercept.

Compromissione renale

La farmacocinetica di sotatercept nei pazienti affetti da PAH con compromissione renale da lieve a moderata (eGFR compreso tra 30 e 89 mL/min/1,73m²) è risultata paragonabile a quella riscontrata nei pazienti con funzione renale normale (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73m²). La compromissione renale severa (eGFR compreso tra 15 e 30 mL/min/1,73m², n = 3) non ha avuto impatto sulla farmacocinetica di sotatercept. Inoltre, la farmacocinetica di sotatercept risulta paragonabile tra i pazienti con nefropatia allo stadio terminale (*end-stage renal disease*, ESRD) non-PAH (eGFR < 15 mL/min/1,73m²) e quelli con funzione renale normale. Sotatercept non è dializzabile durante l'emodialisi. Sono disponibili dati limitati sull'uso di sotatercept in pazienti affetti da PAH con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min/1,73m²).

Compromissione epatica

Sotatercept non è stato studiato in pazienti affetti da PAH con compromissione epatica (Classificazione Child-Pugh da A a C). Non si prevede che la compromissione epatica influisca sul metabolismo di sotatercept, poiché sotatercept viene metabolizzato tramite catabolismo cellulare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità o mutagenicità con sotatercept.

Tossicità a dosi ripetute

Nei ratti e nelle scimmie, gli studi di tossicità s.c. più estesi sono durati rispettivamente 3 mesi e 9 mesi. Nei ratti, gli effetti avversi hanno incluso degenerazione del dotto efferente/testicolare, congestione/necrosi della ghiandola surrenale, glomerulonefrite membranoproliferativa e nefrite tubulo-interstiziale nei reni. Le alterazioni renali non erano reversibili dopo un periodo di recupero di 1 mese. Nelle scimmie, le alterazioni avverse hanno incluso matrice interstiziale aumentata nella giunzione cortico-midollare, dimensione ridotta del ciuffo glomerulare, glomerulonefrite e nefrite tubulo-interstiziale nei reni. Le alterazioni renali nelle scimmie si sono parzialmente risolte dopo un periodo di recupero di 3 mesi. Alla dose senza effetto avverso osservabile (*no observed adverse effect level*, NOAEL) nei ratti e nelle scimmie, le esposizioni a sotatercept erano ≤ 2 volte l'esposizione clinica alla dose massima raccomandata nell'uomo (*maximum recommended human dose*, MRHD). Altri risultati che si sono verificati ai limiti dell'esposizione clinica nelle scimmie comprendevano infiltrato infiammatorio epatico, deplezione linfoide a livello della milza e infiltrato infiammatorio nel plesso coroideo.

Tossicità riproduttiva

In uno studio sulla fertilità femminile, la durata del ciclo estrale era aumentata, i tassi di gravidanza erano diminuiti, si sono verificati aumenti delle perdite pre e post impianto e dimensioni ridotte della prole viva. Al NOAEL per gli endpoint di fertilità femminile, l'esposizione a sotatercept è stata 2 volte l'AUC clinica alla MRHD.

Nei maschi si sono verificati cambiamenti istologici non reversibili nei dotti efferenti, nei testicoli e negli epididimi. I cambiamenti istomorfologici nei testicoli dei ratti erano correlati all'indice di fertilità ridotto che si è invertito durante il periodo libero da trattamento di 13 settimane. Non è stato stabilito un NOAEL per i cambiamenti istologici testicolari e il NOAEL per i cambiamenti funzionali della fertilità maschile fornisce un'esposizione sistemica 2 volte l'esposizione clinica alla MRHD.

Negli studi di tossicità sullo sviluppo embrio-fetale, gli effetti nei ratti e nei conigli comprendevano una riduzione del numero di feti vivi e del peso corporeo dei feti, ritardi nell'ossificazione e un aumento dei riassorbimenti e delle perdite post-impianto. Solo nei ratti, si sono verificate variazioni scheletriche (aumento del numero di costole soprannumerarie e alterazioni del numero di vertebre toraciche o lombari). Al NOAEL nei ratti e nei conigli, le esposizioni a sotatercept erano rispettivamente 2 volte e 0,4 volte l'esposizione clinica alla MRHD.

In uno studio sullo sviluppo pre e postnatale nei ratti, non sono stati osservati effetti indesiderati correlati a sotatercept nei cuccioli della prima generazione filiale (F1) provenienti da madri a cui erano state somministrate dosi durante la gestazione con esposizioni stimate fino a 2 volte la MRHD. Nei cuccioli F1 provenienti da madri a cui erano state somministrate dosi durante l'allattamento, la diminuzione del peso dei cuccioli è risultata correlata a ritardi nella maturazione sessuale. Il NOAEL per gli effetti sulla crescita e sulla maturazione nei cuccioli fornisce un'esposizione sistemica pari a 0,6 volte l'esposizione clinica alla MRHD.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Acido citrico monoidrato (E330)

Sodio citrato (E331)

Polisorbato 80 (E433)

Saccarosio

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

4 anni

Dopo ricostituzione

La stabilità biochimica e biofisica durante l'uso è stata dimostrata per 4 ore a 30 °C.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente o al massimo entro 4 ore dalla ricostituzione.

Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Winrevair 45 mg polvere per soluzione iniettabile

Flaconcino in vetro di tipo I da 2 mL con tappo in gomma bromobutilica rivestito con polimero e sigillo in alluminio con una capsula rimovibile in polipropilene di colore verde contenente 45 mg di sotatercept.

Winrevair 60 mg polvere per soluzione iniettabile

Flaconcino in vetro di tipo I da 2 mL con tappo in gomma bromobutilica rivestito con polimero e sigillo in alluminio con una capsula rimovibile in polipropilene di colore bordeaux contenente 60 mg di sotatercept.

Winrevair polvere per soluzione iniettabile è disponibile nelle seguenti confezioni:

- Confezione contenente 1 flaconcino con 45 mg di polvere
- Confezione contenente 2 flaconcini con 45 mg di polvere
- Confezione contenente 1 flaconcino con 60 mg di polvere
- Confezione contenente 2 flaconcini con 60 mg di polvere

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Selezione della confezione appropriata

Se il peso di un paziente richiede l'uso di due flaconcini da 45 mg o due flaconcini da 60 mg, deve essere utilizzata la confezione da 2 flaconcini al posto della confezione da 1 flaconcino per eliminare la necessità di iniezioni multiple (vedere paragrafo 6.5).

Istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione

Winrevair polvere per soluzione iniettabile deve essere ricostituito prima dell'uso e somministrato come iniezione singola in base al peso del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Ricostituzione

- Rimuovere la confezione dal frigorifero e attendere 15 minuti per consentire al medicinale di raggiungere la temperatura ambiente prima della preparazione.
 - Controllare il flaconcino per verificare che il medicinale non sia scaduto. La polvere deve essere di colore da bianco a biancastro e può avere l'aspetto di una massa compatta o spezzettata.
 - Rimuovere il coperchio di protezione dal flaconcino contenente la polvere e pulire il tappo di gomma con un tampone imbevuto di alcol.
 - Ricostituire il contenuto del flaconcino con acqua sterile:
 - Per ogni flaconcino di Winrevair 45 mg, iniettare 1,0 mL di acqua sterile.
 - Per ogni flaconcino di Winrevair 60 mg, iniettare 1,3 mL di acqua sterile.
- Dopo la ricostituzione, il flaconcino da 45 mg può fornire solo una dose massima di 0,9 mL di medicinale e il flaconcino da 60 mg può fornire solo una dose massima di 1,2 mL di medicinale. Dopo la ricostituzione la concentrazione finale è 50 mg/mL.
- Ruotare delicatamente il flaconcino per ricostituire il medicinale. Non scuotere o agitare energicamente.
 - Lasciare riposare il flaconcino per un massimo di 3 minuti per permettere alle bolle di scomparire.
 - Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita. Se miscelata correttamente, la soluzione ricostituita deve essere da limpida a opalescente e da incolore a leggermente giallo-brunastra e non deve contenere grumi o polvere.
 - Se è stata prescritta una confezione da 2 flaconcini, ripetere i passaggi di questa sezione per preparare il secondo flaconcino.
 - Utilizzare la soluzione ricostituita il prima possibile, ma non oltre 4 ore dalla ricostituzione.

Somministrazione

Winrevair deve essere somministrato tramite singola iniezione sottocutanea.

- Prima di preparare la siringa dosatrice, ispezionare visivamente la soluzione ricostituita. La soluzione ricostituita deve essere da limpida a opalescente e da incolore a leggermente

- giallo-brunastra e non deve contenere grumi o polvere.
- Prelevare il volume appropriato per l'iniezione da uno o due flaconcini in base al peso del paziente.
 - Selezionare la sede di iniezione sull'addome (ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico), sulla parte superiore della coscia o sulla parte superiore del braccio e pulire con un tampone imbevuto di alcol. Per ogni iniezione, selezionare una nuova sede che non sia dolente e che non presenti cicatrici o lividi.
 - Eseguire l'iniezione sottocutanea.
 - Gettare la siringa vuota. Non riutilizzare la siringa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Vedere paragrafo 4.4 per le istruzioni sulla tracciabilità dei medicinali biologici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

24 marzo 2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.