

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Winrevair 45 mg poudre et solvant pour solution injectable

Winrevair 60 mg poudre et solvant pour solution injectable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Winrevair 45 mg poudre et solvant pour solution injectable

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

Winrevair 60 mg poudre et solvant pour solution injectable

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

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

Poudre : poudre blanche à blanc cassé.

Solvant : eau limpide et incolore pour préparations injectables.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), en association avec d'autres traitements de l'HTAP, chez les adultes en classe fonctionnelle (CF) IV de l'OMS :

- recevant un traitement standard de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale ;  
ou
- insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale et non éligibles à un analogue de la prostacycline par voie parentérale ;  
ou
- insuffisamment contrôlés par une bithérapie et non éligibles à un autre traitement standard de l'HTAP.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

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

#### Posologie

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

#### *Dose initiale recommandée*

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

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

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

<b>Intervalle de poids corporel du patient (kg)</b>	<b>Volume à injecter (mL)*</b>	<b>Kit à utiliser</b>
30,0–40,8	0,2	Kit contenant 1 flacon de 45 mg
40,9–57,4	0,3	
57,5–74,1	0,4	
74,2–90,8	0,5	
90,9–107,4	0,6	
107,5–124,1	0,7	
124,2–140,8	0,8	
140,9–157,4	0,9	
157,5–174,1	1,0	Kit contenant 1 flacon de 60 mg
174,2–180,0	1,1	

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

#### *Dose cible recommandée*

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

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

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

Intervalle de poids corporel du patient (kg)	Volume à injecter (mL)*	Kit à utiliser
30,0–31,7	0,4	Kit contenant 1 flacon de 45 mg
31,8–38,9	0,5	
39,0–46,0	0,6	
46,1–53,2	0,7	
53,3–60,3	0,8	
60,4–67,4	0,9	
67,5–74,6	1,0	Kit contenant 1 flacon de 60 mg
74,7–81,7	1,1	
81,8–88,9	1,2	
89,0–96,0	1,3	Kit contenant 2 flacons de 45 mg
96,1–103,2	1,4	
103,3–110,3	1,5	
110,4–117,4	1,6	
117,5–124,6	1,7	
124,7–131,7	1,8	
131,8–138,9	1,9	
139,0–146,0	2,0	Kit contenant 2 flacons de 60 mg
146,1–153,2	2,1	
153,3–160,3	2,2	
160,4–167,4	2,3	
167,5 et plus	2,4	

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

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

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

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

- Augmentation du taux d'Hb > 1,24 mmol/L (2 g/dL) par rapport à la dose précédente et si le taux d'Hb est supérieur à la limite supérieure de la normale (LSN).
- Augmentation du taux d'Hb > 2,48 mmol/L (4 g/dL) par rapport à la valeur initiale.
- Augmentation du taux d'Hb > 1,24 mmol/L (2 g/dL) au-dessus de la LSN.
- Diminution du nombre de plaquettes < 50 x 10<sup>9</sup>/L.

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

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

En cas de report de l'administration du traitement d'une durée supérieure à 9 semaines dû à la persistance d'un nombre de plaquettes dans le sang < 50 x 10<sup>9</sup>/L, le médecin doit réévaluer le rapport bénéfice/risque pour le patient avant de reprendre le traitement.

*Dose oubliée*

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

*Personnes âgées*

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

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation du sotatercept chez les patients atteints d'HTAP présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 mL/min/1,3m<sup>2</sup>).

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Population pédiatrique*

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

### **Mode d'administration**

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

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

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

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

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

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

### **4.3. Contre-indications**

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

Patients ayant un nombre de plaquettes dans le sang < 50 x 10<sup>9</sup>/L persistant avant l'initiation du traitement.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

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

#### Polyglobulie

Des augmentations du taux sanguin d'hémoglobine ont été observées chez des patients pendant le traitement par sotatercept. Une polyglobulie sévère peut augmenter le risque d'événements thromboemboliques et de syndrome d'hyperviscosité. La prudence est requise chez les patients présentant une polyglobulie et un risque accru d'événements thromboemboliques. L'hémoglobinémie doit être contrôlée avant chaque administration pour les 5 premières doses, et plus longtemps si les valeurs sont instables. Par la suite, ces paramètres doivent être vérifiés tous les 3 à 6 mois afin de

déterminer si des ajustements posologiques sont nécessaires (voir rubriques 4.2 et 4.8). En cas de survenue d'une polyglobulie, le professionnel de santé doit réévaluer les modalités d'administration du patient ou de l'aidant.

#### Thrombocytopénie sévère

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

#### Saignements graves

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

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

#### Limites des données cliniques

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

#### Excipients à effet notoire

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

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer

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

#### Grossesse

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

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

## Allaitement

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

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

## Fertilité

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

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

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

### **4.8. Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

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

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

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

#### Liste tabulée des effets indésirables

##### *Etude STELLAR :*

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

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

**Tableau 3 : Effets indésirables**

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

<sup>1</sup> Voir la description des effets indésirables sélectionnés

<sup>2</sup> Inclut « thrombocytopénie » et « diminution du nombre de plaquettes dans le sang »

<sup>3</sup> Inclut « hypertension », « augmentation de la pression artérielle diastolique » et « augmentation de la pression artérielle »

#### Description des effets indésirables sélectionnés

##### *Augmentation du taux sanguin d'hémoglobine*

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

##### *Thrombocytopénie*

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

##### *Télangiectasies*

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

##### *Augmentation de la pression artérielle*

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

#### Personnes âgées

Dans STELLAR, à l'exception des événements hémorragiques (groupe d'événements indésirables d'intérêt clinique), aucune différence n'a été observée en termes de données de sécurité entre le sous-groupe des personnes âgées de < 65 ans et le sous-groupe des personnes âgées de ≥ 65 ans. Les événements hémorragiques sont survenus plus fréquemment dans le sous-groupe sotatercept

des patients plus âgés (52 % vs 31,9 % chez les patients âgés de < 65 ans). Toutefois, il n'a pas été observé de déséquilibre notable pour un événement hémorragique spécifique entre les catégories d'âge. Des saignements graves sont survenus chez 3,6 % des patients âgés de < 65 ans et chez 8,0 % des patients âgés de ≥ 65 ans traités par sotatercept.

#### Etude ZENITH

La sécurité du sotatercept a également été évaluée dans ZENITH, une étude contrôlée contre placebo menée chez 86 patients atteints d'HTAP traités par sotatercept incluant des patients en classe fonctionnelle III et IV (voir rubrique 5.1). La durée médiane d'exposition était de 322 jours.

Globalement, l'incidence des effets indésirables observés dans l'étude ZENITH était supérieure à celle observée dans l'étude STELLAR, reflétant l'état plus avancé de la maladie dans la population étudiée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec sotatercept étaient : épistaxis (44,2 %), téléangiectasie (25,6 %), thrombocytopenie (14,0 %), augmentation du taux d'hémoglobine (12,8 %), saignement gingival (10,5 %). Une diminution sévère du nombre de plaquettes < 50 x 10<sup>9</sup>/L est survenue chez 6 % des patients prenant sotatercept. Les événements de saignement grave étaient équilibrés entre les groupes sotatercept et placebo. Aucun participant du groupe sotatercept n'a interrompu l'étude en raison d'un événement indésirable.

#### Données de sécurité à long terme

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

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

### **4.9. Surdosage**

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

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

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

#### Mécanisme d'action

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

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

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

### Effets pharmacodynamiques

Une étude clinique de phase II (PULSAR) a évalué les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) chez des patients atteints d'HTAP après 24 semaines de traitement par sotatercept. La diminution des RVP par rapport à l'inclusion était significativement plus importante dans les groupes sotatercept 0,7 mg/kg et 0,3 mg/kg que dans le groupe placebo. La différence moyenne des moindres carrés (MC) ajustée au placebo par rapport à l'inclusion était de -269,4 dyn\*s/cm<sup>5</sup> (IC à 95 % : -365,8 ; -173,0) pour le groupe sotatercept 0,7 mg/kg et de -151,1 dyn\*s/cm<sup>5</sup> (IC à 95 % : -249,6 ; -52,6) pour le groupe sotatercept 0,3 mg/kg.

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

### Efficacité et sécurité cliniques

#### *Etude STELLAR*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tableau 4 : Décès ou événement d'aggravation clinique**

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

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

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

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

## Etude ZENITH

L'efficacité du sotatercept a été évaluée chez des patients adultes atteints d'HTAP en CF III ou CF IV de l'OMS à haut risque de mortalité dans l'étude ZENITH. ZENITH était une étude clinique en double aveugle, contrôlée contre placebo, multicentrique et en groupes parallèles, dans laquelle 172 patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir sotatercept (dose initiale de 0,3 mg/kg augmentée jusqu'à la dose cible de 0,7 mg/kg) (n = 86) ou le placebo (n = 86) administré par voie sous-cutanée une fois toutes les 3 semaines. Les patients qui n'ont pas présenté d'événement du critère composite principal sont restés dans la période de traitement en double aveugle contrôlée contre placebo, tandis que les patients qui ont présenté un événement d'hospitalisation de ≥ 24 heures liée à l'aggravation de l'HTAP étaient éligibles à l'inclusion dans l'étude ouverte de suivi à long terme SOTERIA.

Les participants à l'étude ZENITH étaient des adultes d'un âge médian de 57,5 ans (intervalle : 18 à 75 ans) parmi lesquels 29,1 % étaient âgés de ≥ 65 ans ; et 76,7 % étaient des femmes. Les étiologies de l'HTAP les plus fréquentes étaient l'HTAP idiopathique (50,0 %), l'HTAP associée à une connectivité (CTD) (27,9 %) et l'HTAP héréditaire (10,5 %). La durée moyenne entre le diagnostic d'HTAP et la sélection était de 7,68 ans. Les participants recevaient soit un traitement de l'HTAP en trithérapie (72,1 %) soit en bithérapie (27,9 %), parmi lesquels 59,3 % recevaient de la prostacycline par voie parentérale. La proportion de participants en CF III de l'OMS était de 74,4 % (n= 128) et celle de participants en CF IV de l'OMS était de 25,6 % (n=44). Le score de risque REVEAL Lite 2 était < 9 pour 2,3 % des participants, de 9 à 10 pour 67,4 % des participants et ≥ 11 pour 30,2 % des participants. L'étude ZENITH excluait les patients atteints d'HTAP associée au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), d'HTAP associée à une hypertension portale, une maladie pulmonaire veino-occlusive ou une hémangiomatose capillaire pulmonaire ou des signes évidents d'atteinte capillaire et/ou veineuse.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le délai jusqu'à la survenue du premier événement de décès toute cause confondue, d'une transplantation pulmonaire ou d'une hospitalisation de ≥ 24 heures pour aggravation de l'HTAP. Le traitement par sotatercept a entraîné une réduction de 76 % (HR : 0,24 ; IC à 95 % : 0,13, 0,43 ; p < 0,0001) de la survenue du premier événement du critère composite principal (voir tableau 5). Moins de participants dans le groupe de traitement par sotatercept (15 [17,4 %]) que dans le groupe placebo (47 [54,7 %]) ont présenté un événement du critère composite principal à la date d'arrêt de collecte des données.

Les courbes de Kaplan-Meier ont commencé à se séparer vers la semaine 5, et la séparation s'est accentuée pendant le reste de l'étude (voir figure 1). L'effet du traitement par sotatercept était cohérent dans les sous-groupes prédéfinis (voir figure 2).

**Tableau 5 : Nombre d'événements composant le critère principal d'évaluation survenus pendant l'étude ZENITH (incluant les cas de transplantations et décès survenus après une hospitalisation en premier événement)**

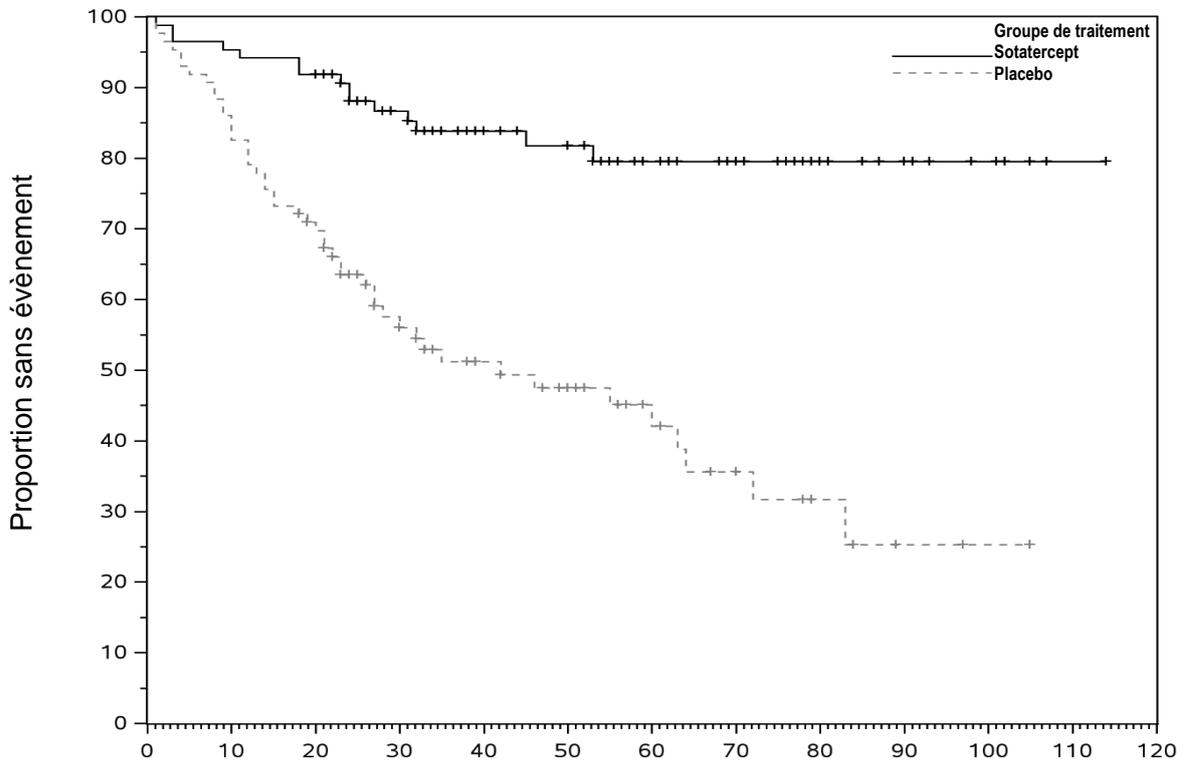
	Sotatercept (N=86) n (%)	Placebo (N=86) n (%)	Hazard Ratio (IC à 95 %) p-value †
Nombre (%) de participants avec ≥ 1 événement du critère principal survenu pendant ou après ZENITH	15 (17,4)	47 (54,7)	0.24 (0,13 ; 0,43)
Composantes du critère principal d'évaluation*			< 0,0001
Décès toute cause confondue†	7 (8,1)	13 (15,1)	
Transplantation pulmonaire	1 (1,2)	6 (7,0)	
Hospitalisation de ≥ 24 heures pour aggravation de l'HTAP	8 (9,3)	43 (50,0)	

\* L'analyse du critère composite principal d'évaluation inclut la survenue du premier événement jugé de morbidité-mortalité jusqu'à la date d'arrêt de collecte des données.

† Présente chaque composante du critère composite principal d'évaluation comme un résultat indépendant de la chronologie de survenue pendant l'étude. Un participant est inclus dans plusieurs lignes si plusieurs événements du critère principal d'évaluation ont été observés pendant l'étude ZENITH.

‡ Inclut tous les décès jusqu'à la date d'arrêt de collecte des données, à l'exception de ceux survenant après une transplantation pulmonaire ou une inclusion dans SOTERIA.

**Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier du délai (en mois) jusqu'à la survenue du premier événement de décès toute cause confondue, d'une transplantation pulmonaire ou d'une hospitalisation de  $\geq 24$  heures pour aggravation de l'HTAP.**



Nombre à risque	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Sotatercept	86	82	79	61	51	40	28	21	13	9	5	1	0
Placebo	86	74	59	38	28	23	15	10	5	2	1	0	0

L'effet du traitement était cohérent dans tous les sous-groupes analysés : âge <65 ans/âge  $\geq 65$  ans ; homme/femme ; HTAP associée ou non à une connectivite ; score de REVEAL Lie 2 de 9 à 10 /  $\geq 11$  ; classe fonctionnelle (CF) III / IV ; bithérapie/trithérapie associées ; présence / absence de traitement par prostacycline injectable ; résistance vasculaire pulmonaire (RVP)  $\leq 800$  /  $>800$  dyn\*s/cm<sup>5</sup> ; débit de filtration glomérulaire (DFG) : 30-60 / DFG > 60.

Sur la base du résultat du critère principal d'évaluation, l'étude a été arrêtée pour efficacité favorable lors de l'analyse intermédiaire. Le premier critère d'évaluation secondaire à être testé selon une procédure de tests hiérarchisés, la survie globale (SG), incluait tous les décès jusqu'à la date d'arrêt de collecte des données, à l'exception de ceux survenant après une transplantation pulmonaire ou après l'inclusion dans une étude de suivi à long terme. L'estimation ponctuelle du HR de la SG était en faveur du groupe de traitement par sotatercept par rapport au groupe placebo (HR : 0,42 ; IC à 95 % : 0,17, 1,07 ; p = 0,0313), mais le seuil de la signification statistique lors de l'analyse intermédiaire (p < 0,0021) n'a pas été franchi.

Les résultats de l'analyse de sensibilité incluant tous les décès jusqu'à la date d'arrêt de collecte des données (les critères d'évaluation secondaires ne pouvaient pas être testés en raison de la procédure de tests hiérarchisés).

## Immunogénicité

A la Semaine 24 de l'étude STELLAR, des anticorps anti-médicament (ADA) ont été détectés chez 44/163 (27 %) des patients traités par sotatercept. Parmi ces 44 patients, 12 ont été testés positifs aux anticorps neutralisants anti-sotatercept.

Au cours de l'étude ZENITH, dont la durée médiane de traitement par sotatercept était de 322 jours, des ADA ont été détectés chez 33/84 (39,3 %) des patients traités par sotatercept. Parmi ces 33 patients, 16 (49 %) ont été testés positifs aux anticorps neutralisants anti-sotatercept.

Dans les deux études, aucun effet des ADA sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité n'a été observé.

## Population pédiatrique

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

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Chez les patients atteints d'HTAP, dans les études de phase 2 et de phase 3 PULSAR, SPECTRA et STELLAR, la moyenne géométrique (coefficient de variation en % (CV %)) de l'ASC à l'état d'équilibre et de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) à l'état d'équilibre, à la dose de 0,7 mg/kg toutes les 3 semaines, étaient respectivement de 171,3 mcg $\times$ j/mL (34,2 %) et 9,7 mcg/mL (30 %). L'ASC et la  $C_{max}$  du sotatercept augmentent proportionnellement à la dose. L'état d'équilibre est atteint après environ 15 semaines de traitement. Le rapport d'accumulation de l'ASC du sotatercept était d'environ 2,2. Les données concernant l'exposition systémique dans l'étude de phase 3 ZENITH étaient concordantes.

### Absorption

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

### Distribution

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

### Biotransformation

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

### Élimination

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

### Populations particulières

#### *Age, sexe et origine ethnique*

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

#### *Poids corporel*

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

#### *Insuffisance rénale*

La pharmacocinétique du sotatercept chez les patients atteints d'HTAP présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFGe compris entre 30 et 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) était comparable à celle des patients avec une fonction rénale normale (DFGe  $\geq$  90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Une insuffisance rénale sévère (DFGe compris entre 15 et 30 mL/min, n = 3) n'a eu aucun impact sur la pharmacocinétique du sotatercept. De plus, la pharmacocinétique du sotatercept chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sans HTAP (DFGe < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) est comparable à celle observée chez les patients présentant une fonction rénale normale. Sotatercept n'est pas dialysable pendant l'hémodialyse. Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation du sotatercept chez les patients atteints d'HTAP présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Insuffisance hépatique*

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

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

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

#### Toxicité à doses répétées

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

#### Toxicité sur la reproduction

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

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

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

#### Poudre

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

#### Solvant

Eau pour préparations injectables.

### **6.2. Incompatibilités**

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

### **6.3. Durée de conservation**

#### Flacon non ouvert

3 ans

#### Après reconstitution

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

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

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

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

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

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

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

#### Winrevair 45 mg poudre et solvant pour solution injectable

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

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

### Winrevair 60 mg poudre et solvant pour solution injectable

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

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

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

### Sélection du kit de produit approprié

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

### Instructions pour la reconstitution et l'administration

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

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

### Reconstitution

- Sortir le kit du réfrigérateur et attendre 15 minutes pour permettre à la (aux) seringue(s) préremplie(s) et au médicament d'atteindre la température ambiante avant la préparation.
- Vérifier la date de péremption du médicament sur le flacon. La poudre doit être blanche à blanc cassé et peut ressembler à un agrégat entier ou brisé.
- Retirer le couvercle du flacon contenant la poudre et nettoyer le bouchon en caoutchouc à l'aide d'une lingette alcoolisée.
- Fixer le dispositif de transfert au flacon.
- Inspecter visuellement la seringue préremplie pour vérifier qu'elle n'est pas endommagée ou ne présente pas de fuites et que l'eau stérile qu'elle contient ne contient pas de particules visibles.
- Casser le capuchon de la seringue préremplie et fixer la seringue au dispositif de transfert.
- Injecter toute l'eau stérile de la seringue dans le flacon contenant la poudre :
  - La seringue préremplie fournie avec le flacon de 45 mg contient 1,0 mL d'eau stérile
  - La seringue préremplie fournie avec le flacon de 60 mg contient 1,3 mL d'eau stérile
- Après reconstitution, le flacon de 45 mg ne peut fournir qu'une dose allant jusqu'à 0,9 mL de médicament et le flacon de 60 mg ne peut fournir qu'une dose allant jusqu'à 1,2 mL de médicament. La concentration finale après reconstitution est 50 mg/mL.
- Agiter délicatement le flacon pour reconstituer le médicament. Ne pas secouer ou agiter vigoureusement.

- Laisser reposer le flacon jusqu'à 3 minutes pour permettre aux bulles de disparaître.
- Inspecter visuellement la solution reconstituée. Lorsqu'elle est correctement mélangée, la solution reconstituée doit être limpide à opalescente et incolore à légèrement jaune-brunâtre, et ne doit pas présenter d'amas ou de poudre.
- Dévisser la seringue du dispositif de transfert et jeter la seringue vide.
- Si un kit de deux flacons a été prescrit, répéter les étapes ci-dessus pour préparer le second flacon.
- Utiliser la solution reconstituée dès que possible, mais pas plus tard que 4 heures après la reconstitution.

#### Préparation de la seringue doseuse

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

#### Administration

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

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

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

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE**

**MSD France**  
10-12 Cours Michelet  
92800 Puteaux  
France

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE**

- CIP : 34009 302 985 3 4
- CIP : 34009 302 985 4 1
- CIP : 34009 302 985 5 8
- CIP : 34009 302 985 6 5

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pneumologie, cardiologie ou en médecine interne.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.