

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **WINREVAIR®**

sotatercept pour injection

45 mg pour injection sous-cutanée

60 mg pour injection sous-cutanée

Inhibiteur de la signalisation de l'activine (C02KX6)

Merck Canada Inc.

16750, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.merck.ca

Date de l'autorisation initiale :
28 août 2024

Date de révision :
N/A

Numéro de contrôle de la présentation : 283307

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Directives relatives à la préparation et à l'administration de WINREVAIR® – TROUSSE.....	8
4.4 Directives de préparation et d'administration de WINREVAIR® – FLACON	10
4.5 Dose omise.....	10
5 SURDOSAGE	11
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	12
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques	15
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	17

8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives	18
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	18
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.4	Interactions médicament-médicament	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
10.1	Mode d'action	19
10.2	Pharmacodynamie	19
10.3	Pharmacocinétique	19
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	20
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	20
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		21
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	21
14	ÉTUDES CLINIQUES	21
14.1	Études cliniques par indication	21
14.3	Immunogénicité	25
15	MICROBIOLOGIE.....	25
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	26
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

WINREVAIR® (sotatercept) est indiqué :

- en association avec le traitement standard de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), pour le traitement des adultes atteints d'HTAP appartenant au groupe 1 et à la classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

L'efficacité a été démontrée chez des patients atteints d'HTAP, y compris les étiologies suivantes : l'HTAP idiopathique, l'HTAP héréditaire, l'HTAP associée aux maladies du tissu conjonctif, l'HTAP d'origine médicamenteuse ou toxique, ou l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale avec shunt corrigé (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#))

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de WINREVAIR® dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Les études cliniques portant sur WINREVAIR® ne comprenaient pas un nombre de participants âgés de 75 ans et plus suffisamment élevé pour que l'on puisse déterminer si leur réponse au traitement diffère de celle qui est observée chez les patients plus jeunes (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Patients qui présentent une hypersensibilité au sotatercept, à un ingrédient de la formulation ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

WINREVAIR® doit être employé sous la supervision d'un professionnel de la santé.

Le **flacon à usage unique (45 mg ou 60 mg)** de WINREVAIR® doit être administré par un professionnel de la santé. Selon son poids, un patient peut avoir besoin de deux flacons de 45 mg ou de deux flacons de 60 mg de produit lyophilisé.

Les **flacons à usage unique (45 mg ou 60 mg)** de WINREVAIR®, **emballés dans une trousse**, doivent être administrés par le patient ou la personne soignante, sous la supervision d'un professionnel de la santé. L'administration de WINREVAIR® peut être effectuée par le patient lui-même ou par la personne soignante lorsque cela est jugé approprié et s'ils ont reçu une formation et fait l'objet d'un suivi de la part du professionnel de la santé quant à la façon de reconstituer, de préparer, de mesurer et d'injecter

WINREVAIR®. Passer en revue le mode d'emploi, étape par étape, avec le patient ou la personne soignante. Dans un premier temps, il convient d'offrir une formation au patient ou à la personne soignante en ce qui a trait à la préparation et à l'administration adéquates de WINREVAIR®, après quoi il faut décider si le patient ou la personne soignante est en mesure de préparer et d'administrer WINREVAIR® de manière autonome. Il faut s'assurer que le patient ou la personne soignante est capable d'effectuer correctement ce qui suit :

- reconstituer le médicament,
- mesurer la quantité adéquate de médicament selon l'ordonnance,
- choisir et préparer un point d'injection approprié,
- injecter le médicament par voie sous-cutanée.

Si le poids du patient commande l'emploi de deux flacons de 45 mg ou de deux flacons de 60 mg de produit lyophilisé, il faut utiliser une trousse contenant deux flacons plutôt que deux trousses contenant chacune un flacon. Une trousse contenant deux flacons comprend des directives pour combiner le contenu des deux flacons, ce qui permet de mesurer la posologie appropriée et d'éviter les injections multiples (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)). Le professionnel de la santé doit envisager de confirmer, lors des visites ultérieures, que le patient ou la personne soignante est en mesure de préparer et d'administrer correctement WINREVAIR® :

- si la dose change ou si une trousse différente est requise;
- en cas d'érythrocytose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

4.1 Considérations posologiques

Considérations relatives au taux d'hémoglobine et au nombre de plaquettes avant et pendant le traitement

Des augmentations de l'hémoglobine (Hb) à des taux supérieurs à 2 g/dL au-dessus de la limite supérieure de la normale (LSN) et des diminutions du nombre de plaquettes sous 50 000/mm³ (< 50,0 x 10⁹/L) ont été observées après l'instauration du traitement.

Le taux d'Hb et le nombre de plaquettes doivent être mesurés avant l'administration de la première dose de WINREVAIR® et après les 5 premières doses, ou plus longtemps si les valeurs sont instables. Par la suite, surveiller périodiquement le taux d'Hb et le nombre de plaquettes. Envisager d'évaluer les bienfaits et les risques pour chaque patient, pour déterminer si un ajustement posologique est approprié (voir **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique/Ajustements posologiques en raison d'une augmentation du taux d'hémoglobine ou d'une diminution du nombre de plaquettes**). Ne pas amorcer le traitement si le nombre de plaquettes est inférieur à 50 000/mm³ (< 50,0 x 10⁹/L) ou en cas de manifestation hémorragique.

Pendant le traitement avec WINREVAIR®, les manifestations hémorragiques graves et les cas de thrombopénie sévère sont plus fréquents chez les patients recevant un traitement avec de la prostacycline. Il faut faire preuve de prudence au moment de l'instauration du traitement avec WINREVAIR® chez ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

WINREVAIR® est administré toutes les 3 semaines par injection sous-cutanée (s.c.), selon le poids du patient.

Posologie de départ recommandée

La dose de départ de WINREVAIR® est de 0,3 mg/kg (voir le [Tableau 1](#)).

Tableau 1 – Volume d’injection pour une dose de 0,3 mg/kg

Poids du patient (intervalle, kg)	Volume d’injection (mL)	Flacon à dose unique	Flacon à dose unique emballé dans une trousse
30,0 à 40,8	0,2	45 mg	Trousse de 45 mg (contenant 1 flacon de 45 mg)
40,9 à 57,4	0,3		
57,5 à 74,1	0,4		
74,2 à 90,8	0,5		
90,9 à 107,4	0,6		
107,5 à 124,1	0,7		
124,2 à 140,8	0,8		
140,9 à 157,4	0,9	60 mg	Trousse de 60 mg (contenant 1 flacon de 60 mg)
157,5 à 174,1	1,0		
174,2 à 180,0	1,1		

Posologie cible recommandée

La dose cible de WINREVAIR® est de 0,7 mg/kg (voir le [Tableau 2](#)), administrée toutes les 3 semaines.

Le taux d’hémoglobine (Hb) et le nombre de plaquettes doivent être mesurés et examinés avant de passer à la dose cible. Poursuivre le traitement à raison de 0,7 mg/kg toutes les 3 semaines, sauf si des ajustements posologiques sont nécessaires (voir **Ajustements posologiques en raison d’une augmentation du taux d’hémoglobine ou d’une diminution du nombre de plaquettes**, ci-dessous).

Tableau 2 – Volume d’injection pour une dose de 0,7 mg/kg

Poids du patient (intervalle, kg)	Volume d’injection (mL)	Flacon(s) à dose unique	Flacon(s) à dose unique emballé(s) dans une trousse
30,0 à 31,7	0,4	45 mg	Trousse de 45 mg (contenant 1 flacon de 45 mg)
31,8 à 38,9	0,5		
39,0 à 46,0	0,6		
46,1 à 53,2	0,7		
53,3 à 60,3	0,8		
60,4 à 67,4	0,9		

Poids du patient (intervalle, kg)	Volume d'injection (mL)	Flacon(s) à dose unique	Flacon(s) à dose unique emballé(s) dans une trousse
67,5 à 74,6	1,0	60 mg	Trousse de 60 mg (contenant 1 flacon de 60 mg)
74,7 à 81,7	1,1		
81,8 à 88,9	1,2		
89,0 à 96,0	1,3	2 x 45 mg	Trousse de 90 mg (contenant 2 flacons de 45 mg)
96,1 à 103,2	1,4		
103,3 à 110,3	1,5		
110,4 à 117,4	1,6		
117,5 à 124,6	1,7		
124,7 à 131,7	1,8		
131,8 à 138,9	1,9	2 x 60 mg	Trousse de 120 mg (contenant 2 flacons de 60 mg)
139,0 à 146,0	2,0		
146,1 à 153,2	2,1		
153,3 à 160,3	2,2		
160,4 à 167,4	2,3		
167,5 et plus	2,4		

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

Il faut repousser l'amorce du traitement de 3 semaines pour l'une des raisons suivantes :

- Augmentation du taux d'Hb supérieure à 2,0 g/dL par rapport à la dose précédente et taux d'Hb au-dessus de la LSN.
- Augmentation du taux d'Hb supérieure à 4,0 g/dL par rapport au début de l'étude.
- Augmentation du taux d'Hb supérieure à 2,0 g/dL au-dessus de la LSN.
- Diminution du nombre de plaquettes sous 50 000/mm³ (< 50,0 x 10⁹/L).

Continuer à repousser l'amorce du traitement jusqu'à la stabilisation du taux d'Hb et à l'obtention d'un nombre de plaquettes supérieur ou égal à 50 000/mm³. Si le traitement est retardé de plus de 9 semaines, il faut le reprendre à la dose de départ de 0,3 mg/kg. Si le traitement est retardé de plus de 9 semaines, il faut le reprendre à raison de 0,3 mg/kg.

Posologie chez les populations particulières

Enfants : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Personnes âgées : Aucun ajustement posologique de WINREVAIR® n'est requis en fonction de l'âge (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique de WINREVAIR® n'est requis en cas d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique : L'utilisation de WINREVAIR® n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (classes A à C de Child-Pugh). L'insuffisance hépatique ne devrait pas influencer sur le métabolisme du sotatercept, ce dernier étant biotransformé par catabolisme cellulaire (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Test de grossesse : Un test de grossesse est recommandé chez les femmes en âge de procréer avant l'instauration du traitement.

4.3 Directives relatives à la préparation et à l'administration de WINREVAIR® – TROUSSE

WINREVAIR® doit être employé sous la supervision d'un professionnel de la santé. L'administration de WINREVAIR® peut être effectuée par le patient lui-même ou par la personne soignante lorsque cela est jugé approprié et s'ils ont reçu une formation et fait l'objet d'un suivi de la part du professionnel de la santé quant à la façon de reconstituer, de préparer, de mesurer et d'injecter WINREVAIR®.

Il faut envisager de confirmer, lors des visites ultérieures, que le patient ou la personne soignante est en mesure de préparer et d'administrer correctement WINREVAIR® :

- si la dose change ou si une trousse différente est requise;
- en cas d'érythrocytose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Consulter le mode d'emploi pour obtenir des directives détaillées concernant la façon de préparer et d'administrer WINREVAIR® correctement.

Choix de la trousse de produit appropriée

Si le poids du patient commande l'emploi de deux flacons de 45 mg ou de deux flacons de 60 mg de produit lyophilisé, il faut utiliser une trousse contenant deux flacons plutôt que deux trousse contenant chacune un flacon. Une trousse contenant deux flacons comprend des directives pour combiner le contenu des deux flacons, ce qui permet de mesurer la posologie appropriée et d'éviter les injections multiples (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

Directives de reconstitution

- Sortir la trousse d'injection du réfrigérateur et attendre 15 minutes pour laisser la ou les seringue(s) préremplie(s) et le produit médicamenteux atteindre la température ambiante avant de procéder à la préparation.
- Vérifier le flacon pour s'assurer que le produit n'est pas périmé. La poudre doit être de couleur blanche à blanc cassé et peut avoir la forme d'un pain entier ou fragmenté.
- Retirer le couvercle du flacon contenant la poudre lyophilisée WINREVAIR® et nettoyer le bouchon en caoutchouc avec un tampon alcoolisé.
- Fixer l'adaptateur au flacon.
- Inspecter visuellement la seringue préremplie pour vérifier qu'elle n'est pas endommagée ou qu'elle ne présente pas de fuites et que l'eau stérile qu'elle contient est exempte de particules visibles.
- Enlever le capuchon de la seringue préremplie et fixer la seringue à l'adaptateur pour flacon.

- Injecter toute l'eau stérile de la seringue dans le flacon contenant la poudre lyophilisée, ce qui permettra d'obtenir une concentration finale de 50 mg/mL.
- Faire tourner doucement le flacon pour permettre la reconstitution du produit médicamenteux. NE PAS le secouer ni l'agiter vigoureusement.
- Laisser reposer le flacon jusqu'à 3 minutes pour que les bulles d'air disparaissent.
- Inspecter visuellement la solution reconstituée. Lorsqu'il est mélangé correctement, WINREVAIR® doit être limpide à opalescent et incolore à légèrement jaune-brunâtre. Il doit également être exempt de grumeaux et de poudre non dissoute.
- Dévisser la seringue de l'adaptateur pour flacon et jeter la seringue vide dans un contenant pour objets pointus ou tranchants.
- Si une trousse contenant deux flacons est prescrite, répéter les étapes de cette section pour préparer le deuxième flacon.
- Utiliser la solution reconstituée dès que possible, dans un délai maximum de 4 heures après sa reconstitution.

Préparation de la seringue

- Nettoyer l'adaptateur pour flacon avec un tampon alcoolisé.
- Retirer la seringue graduée de l'emballage et la fixer à l'adaptateur pour flacon.
- Retourner la seringue et le flacon et prélever le volume approprié pour l'injection, selon le poids du patient.
 - Si l'utilisation de deux flacons est nécessaire, prélever tout le contenu du premier flacon et le transférer lentement dans le deuxième flacon.
 - Retourner la seringue et le flacon et prélever la quantité requise de produit médicamenteux.
- Si nécessaire, enfoncer le piston pour expulser l'excédent de produit médicamenteux ou d'air de la seringue.
- Retirer la seringue du flacon et fixer l'aiguille.

Directives d'administration

<u>Concentration</u>	<u>Volume d'eau stérile pour injection à ajouter au flacon</u>	<u>Volume disponible approximatif</u>	<u>Concentration par mL</u>
<u>45 mg/flacon</u>	<u>1,0 mL</u>	<u>0,9 mL</u>	<u>50 mg/mL</u>
<u>60 mg/flacon</u>	<u>1,3 mL</u>	<u>1,2 mL</u>	<u>50 mg/mL</u>

WINREVAIR® doit être injecté par voie sous-cutanée.

- Choisir un point pour l'injection : abdomen (laisser un espace d'au moins 5 cm [2 pouces] autour du nombril), partie supérieure de la cuisse, partie supérieure du bras, puis le frotter avec un tampon alcoolisé. Pour chaque injection, choisir un nouveau point où la peau est saine (absence de cicatrice, de sensibilité ou d'ecchymose).
 - Si le médicament est administré par le patient ou la personne soignante, l'injection doit se faire uniquement dans la région de l'abdomen ou la partie supérieure de la cuisse (voir le mode d'emploi).
- Procéder à l'injection sous-cutanée.

- Jeter la seringue vide dans un contenant pour objets pointus ou tranchants. Ne pas réutiliser la seringue.

4.4 Directives de préparation et d'administration de WINREVAIR® – FLACON

La poudre lyophilisée WINREVAIR® doit être préparée et administrée par un professionnel de la santé. Les directives de préparation et d'administration étape par étape sont présentées ci-dessous.

Directives de reconstitution

- Sortir le ou les flacon(s) du réfrigérateur et attendre 15 minutes pour laisser le produit médicamenteux atteindre la température ambiante avant de procéder à la préparation.
- Vérifier le flacon pour s'assurer que le produit n'est pas périmé. La poudre doit être de couleur blanche à blanc cassé et peut avoir la forme d'un pain entier ou fragmenté.
- Retirer le couvercle du flacon contenant la poudre lyophilisée WINREVAIR® et nettoyer le bouchon en caoutchouc avec un tampon alcoolisé.
- Reconstituer le contenu du flacon avec de l'eau stérile :
 - pour chaque flacon de 45 mg de WINREVAIR®, injecter 1,0 mL d'eau stérile;
 - pour chaque flacon de 60 mg de WINREVAIR®, injecter 1,3 mL d'eau stérile, ce qui permettra d'obtenir une concentration finale de 50 mg/mL.
- Faire tourner doucement le flacon pour permettre la reconstitution du produit médicamenteux. NE PAS le secouer ni l'agiter vigoureusement.
- Laisser reposer le flacon jusqu'à 3 minutes pour que les bulles d'air disparaissent.
- Inspecter visuellement la solution reconstituée. Lorsqu'il est mélangé correctement, WINREVAIR® doit être limpide à opalescent et incolore à légèrement jaune-brunâtre. Il doit également être exempt de grumeaux et de poudre non dissoute.
- Si une trousse contenant deux flacons est prescrite, répéter les étapes de cette section pour préparer le deuxième flacon.
- Utiliser la solution reconstituée dès que possible, dans un délai maximum de 4 heures après sa reconstitution.

Directives d'administration

- Prélever la dose appropriée de WINREVAIR® d'un ou de deux flacons, selon le volume à injecter.
- Choisir un point pour l'injection : abdomen (laisser un espace d'au moins 5 cm [2 pouces] autour du nombril), partie supérieure de la cuisse, partie supérieure du bras, puis le frotter avec un tampon alcoolisé. Pour chaque injection, choisir un nouveau point où la peau est saine (absence de cicatrice, de sensibilité ou d'ecchymose).
- Procéder à l'injection sous-cutanée.
- Jeter la seringue vide dans un contenant pour objets pointus ou tranchants. Ne pas réutiliser la seringue.

4.5 Dose omise

Si une dose de WINREVAIR® est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. Si la dose omise de WINREVAIR® n'est pas prise dans les 3 jours suivant la date prévue, ajuster le calendrier pour maintenir des intervalles posologiques de 3 semaines.

Pour la trousse uniquement : En cas de dose insuffisante, envisager d'offrir au patient ou à la personne soignante une nouvelle formation sur l'administration appropriée du médicament, au besoin.

5 SURDOSAGE

Chez des volontaires en bonne santé, WINREVAIR® à 1 mg/kg a entraîné des augmentations du taux d'Hb associées à une hypertension; ces deux effets se sont améliorés avec la phlébotomie. En cas de surdosage, surveiller attentivement l'apparition d'une érythrocytose, d'une augmentation du taux d'Hb et d'une hausse de la tension artérielle, et fournir des soins de soutien au besoin. WINREVAIR® n'est pas dialysable par hémodialyse.

Pour la trousse uniquement : En cas de surdosage, envisager d'offrir au patient ou à la personne soignante une nouvelle formation sur l'administration appropriée du médicament, au besoin.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration / forme posologique	Concentration / composition	Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique)
Sous-cutanée (s.c.)	45 mg/flacon*	acide citrique monohydraté citrate de trisodium dihydraté polysorbate 80 sucrose
Poudre lyophilisée	Après reconstitution avec 1,0 mL d'eau stérile pour injection, la concentration obtenue est de 50 mg/mL de sotatercept et le volume nominal injectable est de 0,9 mL.	
	60 mg/flacon* Après reconstitution avec 1,3 mL d'eau stérile pour injection, la concentration obtenue est de 50 mg/mL de sotatercept et le volume nominal injectable est de 1,2 mL.	
* poudre lyophilisée de couleur blanche à blanc cassé dans un flacon à usage unique pour reconstitution		

WINREVAIR® (sotatercept) pour injection est fourni dans un :

- flacon à usage unique (45 mg ou 60 mg)
- flacon à usage unique (45 mg ou 60 mg) emballé dans une trousse. La trousse contient les éléments suivants (voir le [Tableau 4](#) pour connaître les quantités) :
 - seringue graduée de 3 mL pour l'administration
 - aiguille de sécurité pour l'injection
 - adaptateur(s) pour flacon
 - seringue préremplie d'eau stérile pour injection, nécessaire à la reconstitution de la poudre lyophilisée dans le flacon
 - tampons alcoolisés

Tableau 4 – Contenu de la trousse de WINREVAIR®

WINREVAIR®	Flacon	Seringue graduée de 3 mL	Aiguille de sécurité	Adaptateur pour flacon	Tampon alcoolisé	Seringue préremplie d'eau stérile pour injection
Trousse de 45 mg	1 x 45 mg	1	1	1	4	1 x 1,0 mL
Trousse de 60 mg	1 x 60 mg	1	1	1	4	1 x 1,3 mL
Trousse de 90 mg	2 x 45 mg	1	1	2	8	2 x 1,0 mL
Trousse de 120 mg	2 x 60 mg	1	1	2	8	2 x 1,3 mL

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Hématologique

Érythrocytose : Des augmentations du taux d'hémoglobine (Hb) ont été observées chez les patients traités avec WINREVAIR®. Une érythrocytose sévère peut augmenter le risque d'événements thromboemboliques ou de syndrome d'hyperviscosité. Dans les études cliniques, des augmentations modérées du taux d'Hg (supérieures à 2 g/L au-dessus de la LSN) ont été observées chez 15 % des patients traités avec WINREVAIR®. Le taux d'Hb doit être surveillé avant l'administration de chacune des 5 premières doses au minimum, ou plus longtemps si les valeurs sont instables, puis périodiquement par la suite pour déterminer si des ajustements posologiques sont nécessaires (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) ET [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Thrombopénie sévère : Une diminution du nombre de plaquettes a été constatée chez certains patients traités avec WINREVAIR®. Dans les études cliniques, une thrombopénie sévère (nombre de plaquettes < 50 000/mm³ [$< 50,0 \times 10^9/L$]) a été observée chez 3 % des patients traités avec WINREVAIR®. La thrombopénie est survenue plus fréquemment chez les patients qui recevaient également une perfusion de prostacycline.

Le traitement avec WINREVAIR® ne doit pas être amorcé si le nombre de plaquettes est inférieur à 50 000/mm³ [$< 50,0 \times 10^9/L$]. Le nombre de plaquettes doit être surveillé avant l'administration de chacune des 5 premières doses ou plus si les valeurs sont instables, puis périodiquement par la suite pour déterminer si des ajustements posologiques sont nécessaires (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Saignements graves : Dans les études cliniques, des manifestations hémorragiques graves (p. ex., hémorragie gastro-intestinale ou intracrânienne) ont été signalées chez 4 % des patients traités avec WINREVAIR® et chez 1 % des patients recevant le placebo.

Le plus souvent, les patients ayant présenté des saignements graves recevaient un traitement de fond à base de prostacycline et/ou d'agents antithrombotiques ou présentaient un nombre faible de plaquettes. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de perte de sang. Évaluer le saignement et le traiter en conséquence. Ne pas administrer WINREVAIR® si le patient présente un saignement grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) ET [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Test de grossesse

Un test de grossesse est recommandé chez les femmes en âge de procréer avant l'instauration du traitement.

Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement avec WINREVAIR® et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose si le traitement est interrompu (voir [7.1 Populations particulières](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Fertilité**

D'après les résultats obtenus chez les animaux, WINREVAIR® peut altérer la fertilité des femmes et des hommes. Informer les patients des effets potentiels sur la fertilité (voir [7.1 Populations particulières](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Risque tératogène**

Toxicité embryo-fœtale

D'après les résultats des études de reproduction effectuées chez les animaux, WINREVAIR® peut être nocif pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus. Elles doivent également être informées de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement avec WINREVAIR® et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose si le traitement est interrompu. Il faut recommander aux femmes de communiquer avec leur professionnel de la santé si elles deviennent enceintes ou si une grossesse est soupçonnée pendant le traitement avec WINREVAIR® (voir [7.1 Populations particulières](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

WINREVAIR® ne doit pas être utilisé immédiatement avant ou pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement avec WINREVAIR® et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose si le traitement est interrompu.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de WINREVAIR® chez les femmes enceintes pour évaluer le risque d'anomalies congénitales majeures et de fausse couche associé au médicament. D'après les cas de toxicité sur le développement observés dans les études de toxicité embryo-fœtale (augmentation des pertes post-implantatoires, réduction du poids corporel fœtal et retards de l'ossification), WINREVAIR® peut avoir des effets toxiques sur le développement lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Toute exposition pendant la grossesse doit être signalée au Centre d'information médicale de Merck Canada, au 1-800-567-2594.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe aucune donnée quant à la présence du sotatercept dans le lait maternel humain ni quant à ses effets sur le nourrisson allaité ou sur la production de lait. Comme on ignore si le sotatercept est excrété dans le lait maternel humain, il faut conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement avec WINREVAIR® et pendant 4 mois après l'administration de la dernière dose si le traitement est interrompu.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Au total, 52 patients âgés de 65 ans et plus ont été traités avec WINREVAIR® dans des études cliniques sur l'HTAP.

Les manifestations hémorragiques sont survenues plus fréquemment dans le sous-groupe de patients plus âgés traités avec WINREVAIR® (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables d'importance clinique suivants sont décrits dans d'autres sections de la monographie :

- Augmentation du taux d'hémoglobine (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) ET [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Thrombopénie sévère (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) ET [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Toxicité embryo-fœtale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Altération de la fertilité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'innocuité de WINREVAIR® a été évaluée dans l'étude pivot STELLAR, une étude à long terme contrôlée par placebo menée auprès de 323 patients atteints d'HTAP qui recevaient déjà des traitements standard de l'HTAP. Après avoir terminé la phase de traitement de fond de 24 semaines, les patients ont amorcé la phase de traitement à long terme à double insu, en conservant leur traitement actuel, jusqu'à ce que tous les patients aient terminé la phase de traitement de fond. La durée médiane du traitement avec le sotatercept au moment de la date limite de collecte des données pour les analyses était de 252 jours (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). La fréquence globale d'abandons du traitement en raison d'un effet indésirable était de 4 % dans le groupe sotatercept et de 7 % dans le groupe placebo. Des effets indésirables graves sont survenus chez 22,1 % des patients traités avec WINREVAIR® et 27,5 % des patients du groupe placebo; ces effets graves ont été considérés comme liés au traitement chez 1,8 % des patients traités avec WINREVAIR® et 1,3 % des patients du groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés et survenus à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo ont été les suivants : céphalées (20 %), COVID-19 (15 %), infections des voies respiratoires supérieures (13 %), diarrhée (12 %) et épistaxis (12 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'études cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Tableau 5 – Effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 5 % des patients traités avec le sotatercept et à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo pendant la période à double insu contrôlée par placebo de 24 semaines de l'étude STELLAR

Effets indésirables survenus en cours de traitement (terme privilégié)	Sotatercept n = 163 n (%)	Placebo n = 160 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Thrombopénie	8 (5 %)	3 (2 %)
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	20 (12 %)	12 (7,5 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue	17 (10 %)	12 (7,5 %)
Réactions au point d'injection ^a	17 (10 %)	10 (6 %)
Infections et infestations		
COVID-19	24 (15 %)	21 (13 %)
Infections des voies respiratoires supérieures ^b	21 (13 %)	16 (10 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypokaliémie	9 (5,5 %)	5 (3 %)
Affections du système nerveux		
Céphalées	33 (20 %)	24 (15 %)
Étourdissements	17 (10 %)	3 (2 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Épistaxis	20 (12 %)	3 (2 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Télangiectasie	17 (10 %)	5 (3 %)
Éruption cutanée	9 (5,5 %)	4 (2,5 %)

Effets indésirables survenus en cours de traitement (terme privilégié)	Sotatercept n = 163 n (%)	Placebo n = 160 n (%)
Affections vasculaires		
Bouffées vasomotrices	9 (5,5 %)	3 (2 %)

^a: Terme de haut niveau selon MedDRA, qui englobe les termes privilégiés MedDRA suivants : hématome au point d'injection, érythème au point d'injection, inflammation au point d'injection, irritation au point d'injection, douleur au point d'injection, prurit au point d'injection, éruption cutanée au point d'injection, œdème au point d'injection et chaleur au point d'injection.

^b: Terme de haut niveau selon MedDRA, qui englobe les termes privilégiés MedDRA suivants : rhino-pharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite, amygdalite, infection des voies respiratoires supérieures.

Description de certains effets indésirables : Phase à double insu contrôlée par placebo et phase à long terme à double insu de l'étude STELLAR

Augmentation du taux d'hémoglobine

Des augmentations du taux d'Hb (Hgb augmentée, polyglobulie) ont été signalées chez 6,1 % des patients recevant le sotatercept et chez aucun des patients recevant le placebo. Des augmentations modérées du taux d'Hb (> 2 g/dL au-dessus de la LSN) ont été observées chez 12,3 % des patients recevant le sotatercept. Aucune augmentation marquée (≥ 4 g/dL au-dessus de la LSN) n'a été observée. Les augmentations du taux d'Hb ont été maîtrisées au moyen de reports de doses (10 %), de réductions de dose (6 %) ou des deux (5 %) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) ET [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Thrombopénie

Une thrombopénie (thrombopénie et diminution du nombre de plaquettes) a été signalée chez 8,6 % des patients recevant le sotatercept et chez 3,1 % des patients recevant le placebo. Une forte diminution du nombre de plaquettes < 50 000/mm³ (< 50,0 x 10⁹/L) a été observée chez 1,8 % des patients recevant le sotatercept. Les cas de thrombopénie ont été maîtrisés au moyen de reports de doses (2 %), de réductions de dose (2 %) ou des deux (2 %) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) ET [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Télangiectasie

Une télangiectasie a été observée chez 14,1 % des patients recevant le sotatercept et chez 3,8 % des patients recevant le placebo. Chez tous les patients exposés au sotatercept qui ont présenté une télangiectasie, le temps médian écoulé avant l'apparition de la télangiectasie a été de 47,1 semaines. Dans le groupe recevant le sotatercept, 1 % des cas d'arrêt du traitement étaient liés à la télangiectasie, comparativement à 0 % dans le groupe placebo. Aucun épisode de saignement grave associé à la télangiectasie n'a été observé au cours de l'étude clinique.

Augmentation de la tension artérielle

Une augmentation de la tension artérielle (hypertension, augmentation de la tension artérielle diastolique, augmentation de la tension) a été signalée chez 4,3 % des patients recevant le sotatercept et chez 0,6 % des patients recevant le placebo. Chez les patients recevant du sotatercept, la tension artérielle systolique moyenne a augmenté de 2,2 mmHg et la tension artérielle diastolique moyenne, de 4,9 mmHg à 24 semaines par rapport aux valeurs initiales. Chez les patients recevant le placebo, la tension artérielle systolique moyenne a diminué de 1,6 mmHg et la tension artérielle diastolique moyenne, de 0,6 mmHg à 24 semaines par rapport aux valeurs initiales.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables liés au traitement signalés chez moins de 5 % des patients sont présentés ci-dessous, par classe de systèmes d'organes :

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie ferriprive, polyglobulie

Affections cardiaques : flutter auriculaire, fibrillation auriculaire, bradycardie, insuffisance cardiopulmonaire, tachycardie supraventriculaire

Affections de l'oreille et du labyrinthe : production excessive de cérumen, otorrhée

Affections oculaires : cataracte, eczéma palpébral, érythème palpébral, inflammation oculaire, irritation oculaire, prurit oculaire, œdème oculaire, hyperémie oculaire, œdème périorbitaire, trouble de la réfraction, œdème palpébral, vision trouble, déficience visuelle

Affections gastro-intestinales : inconfort abdominal, distension abdominale, douleur abdominale, selles irrégulières, lèvres gercées, caries dentaires, sécheresse buccale, décoloration des selles, gastrite, trouble gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, saignements gingivaux, hernie inguinale, pancréatite, méléna

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : hématome au point d'injection, douleur au point d'injection, érythème au point d'insertion du cathéter, gêne thoracique, frissons, sensation de chaleur, sécheresse des muqueuses, douleur thoracique non cardiaque, pyrexie, œdème du visage, soif

Affections du système immunitaire : sarcoïdose

Infections et infestations : anthrax (furoncle guêpier), infection au site d'insertion du cathéter, cellulite, infection à *Clostridium difficile*, conjonctivite, infection liée au dispositif, infection fongique, furoncle, gastroentérite, prolifération bactérienne gastro-intestinale, infection gastro-intestinale, infection virale gastro-intestinale, gingivite, zona, grippe, abcès au point d'injection, infection au point d'injection, infection des voies respiratoires inférieures, zona ophtalmique, candidose buccale, otite moyenne, pneumonie grippale, syndrome de fatigue post-virale, pulpite, pyélonéphrite, sialadénite, infection dentaire, infection urinaire, infection liée au dispositif vasculaire

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : morsure d'arthropode, lésion cartilagineuse, épicondylite, chute, lésion nasale, hématome post-opératoire, fracture par compression médullaire, fracture de vertèbre thoracique, complication vaccinale

Investigations : augmentation du cholestérol sanguin, augmentation de la cholinestérase sanguine, augmentation de la pression artérielle diastolique, augmentation de la tension artérielle, anomalie au tomodensitogramme du thorax, augmentation de la protéine C réactive, augmentation du nombre d'éosinophiles, augmentation du taux d'hémoglobine, augmentation du taux de lipase, augmentation du volume cellulaire moyen, diminution du nombre de plaquettes

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, dyslipidémie, goutte, hypercalcémie, hypertriglycéridémie, hypovolémie, hypomagnésémie, augmentation de l'appétit

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, dorsalgie, bursite, coccygodynie, douleur à l'aîne, trouble de la mâchoire, œdème articulaire, douleur musculo-squelettique, myosite, ostéoporose, douleur aux extrémités, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, lupus érythémateux disséminé, ténosynovite

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) : hémangiome, leuco-érythroblastose

Affections du système nerveux : hématome cérébral, paralysie faciale, hypoesthésie, léthargie, migraine, compression nerveuse, syndrome des jambes sans repos, sciatalgie, somnolence, céphalée causée par la sinusite, vision tubulaire

Affections psychiatriques : rêves anormaux, énurésie, insomnie d'endormissement, insomnie, pica

Affections du rein et des voies urinaires : néphrite, insuffisance rénale

Affections des organes de reproduction et du sein : aménorrhée, masse dans le sein, dysménorrhée, retard des règles, hématome vaginal, hémorragie vaginale, lésion vaginale, sécheresse vulvo-vaginale

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : hyperactivité bronchique, gorge sèche, hémoptysie, hyperventilation, opacité pulmonaire, congestion nasale, obstruction nasale, trouble obstructif des voies respiratoires, douleur pleurétique, anévrisme de l'artère pulmonaire, embolie pulmonaire, masse pulmonaire, rhinite hypertrophique, rhinorrhée, congestion sinusale, rhinite vasomotrice, respiration sifflante

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, acné, sueurs froides, dermatite, dermatite de contact, sécheresse cutanée, lichen scléreux, macule, onycholyse, érythème palmaire, prurit, éruption érythémateuse, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, affection cutanée, lésion cutanée, masse cutanée, ulcère cutané

Affections vasculaires : angiopathie, claudication de la mâchoire, hématome, bouffées vasomotrices, hypertension, hypotension orthostatique, thrombose veineuse superficielle

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions de l'étude clinique

Voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#) pour des renseignements sur les augmentations du taux d'hémoglobine et d'érythrocytes et les diminutions du nombre de plaquettes avec le traitement avec le sotatercept. Voir la section [4.1 Considérations posologiques](#) pour des recommandations sur le suivi du taux d'hémoglobine et du nombre de plaquettes avec le traitement avec le sotatercept.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

- Sans objet

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le sotatercept, une protéine de fusion recombinante du récepteur de l'activine de type IIA-Fc (ActRIIA-Fc), est un inhibiteur de la signalisation de l'activine qui se lie à l'activine A et d'autres ligands de la superfamille du TGF- β . Ainsi, le sotatercept améliore l'équilibre entre la signalisation pro-proliférative (induite par ActRIIA/Smad2/3) et antiproliférative (induite par BMP-RII/Smad1/5/8) pour moduler la prolifération vasculaire.

10.2 Pharmacodynamie

Dans les études cliniques, chez les patients atteints d'HTAP, une diminution significativement plus marquée de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) par rapport aux valeurs initiales a été observée dans les groupes sotatercept à 0,7 mg/kg et sotatercept à 0,3 mg/kg par rapport au groupe placebo (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

10.3 Pharmacocinétique

Après l'administration par voie sous-cutanée de sotatercept à la dose de 0,7 mg/kg toutes les 3 semaines chez des patients atteints d'HTAP, la moyenne géométrique (CV en %) des valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) et de la concentration maximale (C_{max}) pour le sotatercept à l'état d'équilibre était de 171,3 mcg*j/mL (34,2 %) et de 9,7 mcg/mL (30 %), respectivement. L'ASC et la C_{max} du sotatercept augmentent proportionnellement à la dose. L'état d'équilibre est atteint au bout de 15 semaines environ, après l'administration de doses multiples toutes les 3 semaines. Le rapport d'accumulation pour l'ASC du sotatercept était d'environ 2,2.

Absorption

Après l'administration par voie s.c., la biodisponibilité absolue du sotatercept est d'environ 66 %. Le temps médian écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale (T_{max}) de sotatercept a été d'environ 7 jours (intervalle de 2 à 8 jours) après l'administration de doses multiples (0,1 mg/kg toutes les 4 semaines) par voie s.c.

Distribution

Le modèle pharmacocinétique de population a permis d'estimer les volumes de distribution centrale et périphérique (CV en %) du sotatercept à environ 3,6 L (24,7 %) et 1,7 L (73,3 %), respectivement.

Métabolisme

Le sotatercept est catabolisé par les procédés de dégradation des protéines habituels.

Élimination

Selon une estimation établie à partir du modèle pharmacocinétique de population, la clairance du sotatercept est d'environ 0,18 L/jour. La moyenne géométrique de la demi-vie terminale (CV en %) est d'environ 21 jours (33,8 %).

Populations et états pathologiques particuliers

Populations particulières

- **Âge, sexe et origine ethnique** : Aucune différence cliniquement significative n'a été observée sur le plan de la pharmacocinétique (PK) du sotatercept en fonction de l'âge (18 à 81 ans), du sexe ou de la race.
- **Insuffisance hépatique** : Le sotatercept n'a pas été étudié chez les patients atteints d'HTAP et présentant une insuffisance hépatique (classes A à C de Child-Pugh).
- **Insuffisance rénale** : La PK du sotatercept était comparable chez les patients atteints d'HTAP présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] compris entre 30 et 89 mL/min/1,73 m²) et chez ceux présentant une fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m²). Le sotatercept n'a pas été étudié chez les patients atteints d'HTAP et présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²). Les études menées chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (IRST) sans HTAP n'ont révélé aucune incidence significative de l'insuffisance rénale sévère sur la PK du sotatercept. Le sotatercept n'est pas dialysable par hémodialyse.
- **Poids corporel** : La clairance (CL) et le volume de distribution centrale (Vc) du sotatercept ont augmenté de pair avec l'augmentation du poids corporel. L'effet du poids corporel sur la PK du sotatercept n'est pas cliniquement pertinent si le schéma posologique recommandé en fonction du poids est respecté.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les flacons au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Utiliser la solution reconstituée dès que possible, dans un délai maximum de 4 heures après sa reconstitution.

Ne pas réutiliser les fournitures; elles sont jetables et ne doivent être utilisées qu'une seule fois.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Jeter tout produit médicinal non utilisé ou tout déchet conformément aux règlements locaux.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : sotatercept

Nom chimique : récepteur de l'activine de type IIA (ActRIIA-IgG1Fc)

Formule moléculaire et masse moléculaire : homodimère non glycosylé d'environ 78 kDa.

Formule de structure : Le sotatercept est une protéine de fusion homodimérique humaine recombinante composée du domaine extracellulaire (DEC) du récepteur de l'activine humaine de type IIA (ActRIIA) lié au fragment Fc de l'IgG1 humaine. Chaque monomère comprend 344 acides aminés. Le sotatercept contient au total 16 liaisons disulfures.

Propriétés physicochimiques : Le sotatercept pour injection est une poudre lyophilisée stérile, sans agent de conservation, de couleur blanche à blanc cassé, offerte en flacons à dose unique de 45 mg et de 60 mg pour une administration par voie s.c. après reconstitution. La substance pharmaceutique sotatercept est formulée dans un tampon citrate de 10 mM à un pH de $5,8 \pm 0,5$ à une concentration finale cible de 75 mg/mL. Elle se présente sous la forme d'une solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune, essentiellement exempte de particules visibles.

Composition

Ingrédient actif

sotatercept

Ingrédients inactifs (liste des excipients)

acide citrique monohydraté, citrate de trisodium dihydraté, polysorbate 80 et sucrose

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Hypertension artérielle pulmonaire chez des sujets adultes

L'efficacité de WINREVAIR® a été évaluée chez des patients adultes atteints d'HTAP dans le cadre de l'étude STELLAR (NCT04576988). Dans l'étude STELLAR, une étude clinique mondiale, multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo et menée en groupes parallèles auprès de 323 patients atteints d'HTAP (groupe 1 de l'OMS, CF II ou III) ont été répartis au hasard selon un rapport 1:1 pour recevoir WINREVAIR® (dose cible de 0,7 mg/kg) (n = 163) ou un placebo (n = 160) par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines, en plus des traitements de référence de l'HTAP.

Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les études cliniques portant sur l’hypertension artérielle pulmonaire (groupe 1 de l’OMS, CF II ou III)

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration • et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
STELLAR (phase III)	Étude multicentrique, contrôlée par placebo, à double insu et menée en groupes parallèles	0,7 mg/kg Placebo <i>voie sous-cutanée</i> toutes les 3 semaines	n = 163 n = 160	48,0 ans (de 18 à 82 ans)	Femmes : 79,3 %

Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient globalement comparables entre le groupe WINREVAIR® et le groupe placebo. Les participants à cette étude étaient des adultes présentant un âge médian de 47,9 ans (tranche : de 18 à 82 ans); 89,2 % des participants étaient de race blanche et 79,3 % étaient de sexe féminin. Les causes les plus courantes de l’HTAP étaient les suivantes : HTAP idiopathique (58,5 %), HTAP héréditaire (18,3 %), HTAP associée aux maladies du tissu conjonctif (14,9 %), HTAP associée à une cardiopathie congénitale simple avec shunts systémico-pulmonaires réparés (5 %) ou HTAP induite par des médicaments ou des toxines (3,4 %). Le temps écoulé entre le diagnostic d’HTAP et la sélection était de 8,76 ans, en moyenne. La plupart des participants recevaient un triple (61,3 %) ou un double (34,7 %) traitement de fond de l’HTAP, et plus d’un tiers (39,9 %) recevaient des perfusions de prostacycline. Les proportions de participants présentant une CF II de l’OMS (48,6 %) et une CF III de l’OMS (51,4 %) étaient similaires dans les deux groupes. L’étude STELLAR a exclu les patients ayant reçu un diagnostic d’HTAP associée à l’infection par le virus de l’immunodéficience humaine (VIH), d’HTAP associée à l’hypertension portale, d’HTAP associée à la schistosomiase et de maladie veino-occlusive pulmonaire.

Le paramètre d’efficacité principal était la variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TM6M) entre le début de l’étude et la semaine 24. L’augmentation médiane, corrigée en fonction du placebo, de la distance parcourue au TM6M pour WINREVAIR® était de 40,8 mètres (IC à 95 % : 27,5; 54,1; $p < 0,001$). L’effet du traitement était homogène dans les différents sous-groupes, y compris en fonction du sexe, du diagnostic d’HTAP, du traitement de fond reçu au début de l’étude, de l’administration de perfusions de prostacycline au début de l’étude, de la CF de l’OMS et de la RVP initiale.

L’amélioration de plusieurs composantes était un paramètre prédéfini mesuré par la proportion de patients répondant aux trois critères suivants à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales : amélioration de la distance parcourue au TM6M (augmentation ≥ 30 m), amélioration du taux de propeptide N-terminal du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP, de l’anglais *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) [diminution du taux de NT-proBNP ≥ 30 % ou maintien/atteinte d’un taux de NT-proBNP < 300 ng/L] et amélioration de la CF de l’OMS ou maintien d’une CF II de l’OMS. L’évolution de la maladie a été mesurée par le temps écoulé avant le décès ou la première manifestation d’aggravation clinique. Les manifestations d’aggravation clinique comprenaient les suivantes : inscription sur la liste d’attente d’une transplantation pulmonaire et/ou cardiaque en raison d’une aggravation, nécessité d’instaurer un traitement de secours au moyen d’un traitement de fond de l’HTAP approuvé ou nécessité d’augmenter de ≥ 10 % la dose de prostacycline par perfusion, nécessité

de recourir à une septostomie auriculaire, hospitalisation en raison d'une aggravation de l'HTAP (≥ 24 heures) ou détérioration de l'HTAP (aggravation de la CF de l'OMS et diminution ≥ 15 % de la distance parcourue au TM6M, les deux événements survenant en même temps ou à des moments différents). Les manifestations d'aggravation clinique et les décès ont été consignés jusqu'à ce que le dernier patient ait terminé la visite de la semaine 24 (cas recensés jusqu'à la date limite de collecte des données; durée médiane de l'exposition : 33,6 semaines).

Les résultats relatifs aux principaux paramètres secondaires sont présentés dans le **Tableau 7** ci-dessous.

Tableau 7 – Résultats sur l'efficacité sélectionnés de l'étude STELLAR

Paramètre d'évaluation	Placebo (N = 160)	WINREVAIR® (N = 163)	IC à 95 %	Valeur p
Proportion de patients ayant obtenu une amélioration de plusieurs composantes à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales, n (%)	16 (10,1)	63 (38,9) ^a	S. O.	< 0,001 ^b
Différence entre le groupe sotatercept et le groupe placebo sur le plan de la variation de la RVP à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales (ETA) (dynes*sec/cm ⁵), selon l'estimation de Hodges-Lehmann	S. O.	-234,6 (27,5) ^c	(-288,4; -180,8)	< 0,001 ^d
Différence entre le groupe sotatercept et le groupe placebo sur le plan de la variation des taux de NT-proBNP à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales (ETA) (pg/mL), selon l'estimation de Hodges-Lehmann	S. O.	-441,6 (67,3) ^e	(-573,5; -309,6)	< 0,001 ^d
Proportion de patients ayant obtenu une amélioration de la CF entre le début de l'étude et la semaine 24, n (%)	22 (13,8)	48 (29,4) ^a	S. O.	< 0,001 ^b
Temps écoulé avant le décès ou la première manifestation d'aggravation, n (%)	42 (26,3)	9 (5,5)	RRI ^f : 0,163 (0,076; 0,347) ^f	< 0,001 ^g
Proportion de patients ayant conservé ou atteint un score de risque faible ^h entre le début de l'étude et la semaine 24, n (%)	29 (18,2)	64 (39,5)	S. O.	< 0,001 ^b

ETA = erreur type asymptotique.

Remarque : Lorsque la répartition aléatoire était stratifiée selon certains facteurs, il s'agissait de la CF de l'OMS (classes II ou III) au début de l'étude et du traitement de fond de l'HTAP (monothérapie, bithérapie ou trithérapie).

^a Les patients dont la réponse manquait pour la semaine 24 (non en raison la COVID-19) étaient considérés comme n'ayant pas répondu au traitement. Les sujets qui n'ont pas été évalués en raison de la COVID-19 ont été retirés du dénominateur.

^b La comparaison avec le placebo a été effectuée au moyen de la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifiée selon les facteurs pris en compte lors de la répartition aléatoire.

^c Différence entre le groupe sotatercept et le groupe placebo, selon l'estimation de Hodges-Lehmann (médiane de toutes les différences appariées). Une valeur de 20 000 a été attribuée à la variation de la RVP entre le début de l'étude et la semaine 24 chez les sujets décédés, de façon à établir le pire rang. Une valeur de 15 000 a été attribuée à la variation de la RVP entre le début de l'étude et la semaine 24 chez les sujets pour lesquels il manquait des données en raison d'une aggravation clinique non fatale, afin d'établir le deuxième pire rang.

^d La valeur p du test de Wilcoxon fait référence à la valeur p issue du test de Wilcoxon stratifié par rang correspondant, les strates étant les facteurs de répartition aléatoire.

^e Différence entre le groupe sotatercept et le groupe placebo, selon l'estimation de Hodges-Lehmann (médiane de toutes les différences appariées). Une valeur de 200 000 a été attribuée à la variation du taux de NT-proBNP entre le début de l'étude et la semaine 24 chez les sujets décédés, de façon à établir le pire rang. Une valeur de 150 000 a été attribuée à la variation du taux de NT-proBNP entre le début de l'étude et la semaine 24 chez les sujets pour lesquels il manquait des données en raison d'une aggravation clinique non fatale, de façon à établir le deuxième pire rang.

^f Le rapport de risque (WINREVAIR®/placebo) a été déterminé au moyen d'un modèle des risques proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme covariable stratifiée selon les facteurs pris en compte lors de la répartition aléatoire.

^g Comparaison avec le placebo réalisée au moyen du test logarithmique par rangs, stratifiée selon les facteurs pris en compte lors de la répartition aléatoire.

^h Au moyen du calculateur de l'indice de risque français.

Tableau 8 – Décès ou manifestations d'aggravation clinique

	Placebo (N = 160)	WINREVAIR® (N = 163)
Durée de l'exposition en jours : médiane (min; max)	229,5 (21; 566)	252,0 (61; 518)
Nombre total de sujets décédés ou ayant présenté au moins un événement associé à une aggravation clinique, n (%)	42 (26,3)	9 (5,5)
RRI (IC à 95 %) ^a	S. O.	0,163 (0,076; 0,347)
Évaluation du décès ou de la première manifestation d'aggravation clinique^b, n (%)		
Décès	6 (3,8)	2 (1,2)
Inscription sur la liste d'attente d'une transplantation pulmonaire et/ou cardiaque en raison d'une aggravation	1 (0,6)	1 (0,6)
Nécessité d'instaurer un traitement de secours au moyen d'un traitement de fond de l'HTAP approuvé ou nécessité d'augmenter de ≥ 10 % la dose de prostacycline par perfusion	17 (10,6)	2 (1,2)
Nécessité de recourir à une septostomie auriculaire	0 (0,0)	0 (0,0)
Hospitalisation pour cause d'HTAP (≥ 24 heures)	7 (4,4)	0 (0,0)
Détérioration de l'HTAP ^c	15 (9,4)	4 (2,5)

^a Rapport de risque (RR) estimé au moyen d'un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié selon les facteurs pris en compte lors de la répartition aléatoire.

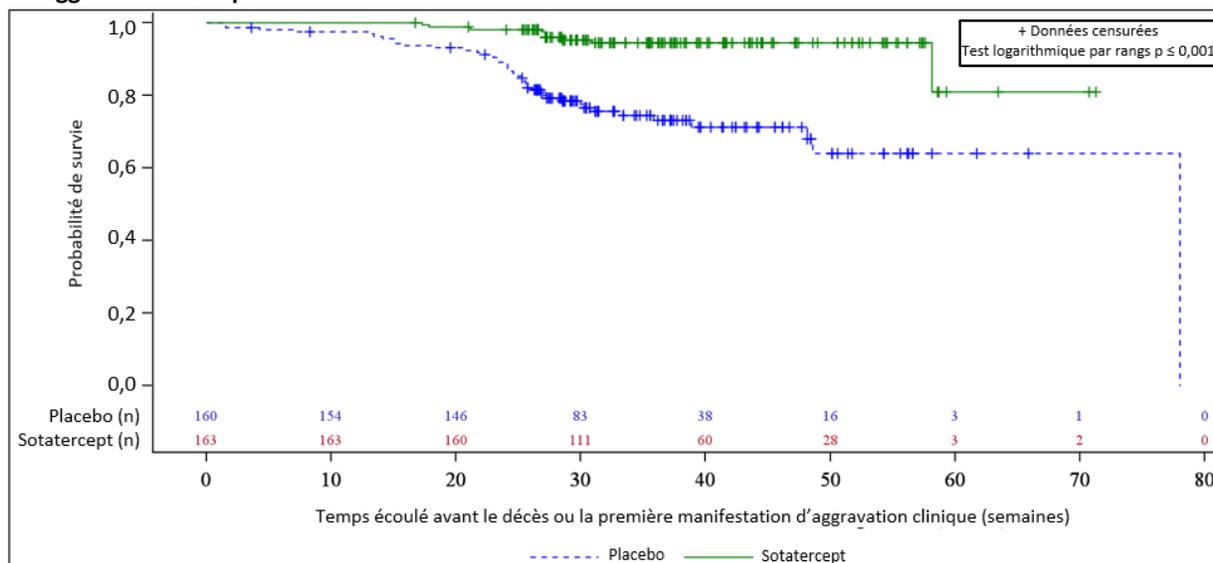
^b Plusieurs évaluations pourraient être consignées pour la première manifestation d'aggravation clinique présentée par un sujet donné. Cela a été le cas pour 3 des sujets recevant le placebo et pour aucun de ceux recevant le sotatercept.

^c La détérioration de l'HTAP est définie par les deux événements suivants qui se produisent à tout moment, même s'ils n'apparaissent pas en même temps, en comparaison avec leurs valeurs initiales : (a) une aggravation de la classe fonctionnelle de l'OMS (de II à III, de III à IV, de II à IV, etc.) et (b) une diminution de ≥ 15 % de la distance parcourue au TM6M (confirmée par deux TM6M réalisés à un intervalle d'au moins 4 heures, mais d'au plus une semaine).

N = nombre de sujets dans la population de l'ensemble d'analyse intégral (EAI); n = nombre de sujets dans la catégorie; S. O. = sans objet.

Les pourcentages sont calculés comme suit : (n/N)*100.

Figure 1 – Courbe de Kaplan-Meier du temps écoulé avant le décès ou la première manifestation d'aggravation clinique



n = nombre de sujets à risque; + = données censurées.

14.3 Immunogénicité

L'incidence observée des anticorps anti-médicament dépend grandement de la sensibilité et de la spécificité des méthodes de dosage. Les différences entre les méthodes de dosage ne permettent pas de faire des comparaisons significatives entre l'incidence des anticorps anti-médicament observée dans l'étude décrite ci-dessous et l'incidence observée dans d'autres études, y compris celles portant sur WINREVAIR® ou sur d'autres produits à base de sotatercept.

Au cours de la période de traitement de 24 semaines de l'étude pivot (STELLAR), 27 % (44/163) des patients traités avec le sotatercept ont présenté des anticorps anti-sotatercept. Parmi ces 44 patients, 12 (27 %) ont obtenu un résultat positif au test de dépistage d'anticorps neutralisants contre le sotatercept.

Aucun effet clinique des anticorps anti-sotatercept n'a été identifié sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'innocuité ou l'efficacité du sotatercept pendant les 24 semaines de traitement au schéma posologique recommandé.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Études de doses uniques

Aucune toxicité aiguë n'a été observée lors de la série d'études portant sur l'administration s.c. de doses multiples, à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg chez le rat et 50 mg/kg chez le singe (les doses uniques ont permis d'obtenir des expositions environ 15 fois et 38 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH], respectivement, d'après l'aire sous la courbe [ASC] estimée).

Chez les rats ayant reçu une dose unique de 10 mg/kg ou de 30 mg/kg de sotatercept par voie i.v., une nécrose surrénalienne a été observée 28 jours après l'administration. Aucune dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a été déterminée dans cette étude.

Études de doses répétées

Chez le rat et le singe, les études de toxicité s.c. les plus longues ont duré 3 mois et 9 mois, respectivement.

Chez les rats ayant reçu des doses hebdomadaires de 0,3, de 3 et de 30 mg/kg pendant 3 mois (ce qui équivaut à des expositions 0,4, 2 ou 18 fois supérieures à la DMRH d'après l'ASC), les effets indésirables ont compris une dégénérescence des canalicules efférents/des testicules, une congestion/nécrose surrénalienne, une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une néphrite tubulo-interstitielle. L'altération des fonctions surrénalienne s'est avérée réversible après une période de récupération d'un mois. Aucune DSENO n'a pu être déterminée dans cette étude en raison des effets indésirables observés à toutes les doses. Dans une étude de toxicité ultérieure de 3 mois chez le rat, avec une période de récupération d'un mois, ayant évalué le même schéma posologique, la toxicité rénale induite par le sotatercept (survenue à des doses $\geq 0,3$ mg/kg une fois par semaine) n'a pas été réversible et a évolué en néphropathie évolutive chronique.

Chez les singes ayant reçu des doses de 1, de 2,6 et de 10 mg/kg toutes les 4 semaines et de 10 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 9 mois, les effets indésirables se sont limités à une glomérulonéphrite et à une néphrite tubulo-interstitielle qui ont altéré la condition physique de certains animaux. L'altération de la fonction rénale est partiellement disparue après une période de récupération de 3 mois. Des infiltrats inflammatoires sont également apparus dans le plexus choroïde. Les modifications observées dans le cerveau et les reins n'ont pas été associés à la formation/à un dépôt de complexes immuns; elles étaient la conséquence directe du traitement avec le sotatercept. La DSENO a été déterminée à 1 mg/kg (ce qui équivaut à une exposition à la DMRH d'après l'ASC). Dans une autre étude, des singes ont reçu 10, 30 ou 50 mg/kg de sotatercept toutes les 2 semaines pendant 6 mois. Deux animaux ayant reçu la dose intermédiaire (pour laquelle l'ASC du sotatercept était 32 fois supérieure à la DMRH) ont été euthanasiés en raison de signes cliniques d'insuffisance rénale; la toxicité rénale a été confirmée à l'autopsie. Les résultats de cette étude concordaient avec ceux de l'étude de 9 mois.

Cancérogénicité : Aucune étude n'a porté sur le pouvoir cancérigène du sotatercept.

Mutagenèse : Aucune étude n'a porté sur le pouvoir mutagène du sotatercept.

Génotoxicité : Aucune étude n'a porté sur le potentiel génotoxique du sotatercept.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce menée chez des rates, le sotatercept a été administré une fois par semaine par voie s.c. à des doses de 5, de 15 ou de 50 mg/kg à partir de 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 7^e jour de la gestation. Deux femelles recevant la dose élevée ont été euthanasiées pendant la gestation en raison d'un œdème des membres postérieurs et/ou d'une altération des membres. Une hypertrophie et une décoloration des glandes surrénales ont été observées chez les femelles ayant reçu des doses ≥ 15 mg/kg. À des doses ≥ 15 mg/kg (soit ≥ 9 fois la DMRH, d'après l'ASC estimée), les taux de gestation ont diminué, les pertes pré- et post-implantatoires ont augmenté et la taille des portées vivantes a diminué. Une augmentation de la durée du cycle œstral a été observée à la dose de 50 mg/kg seulement (soit 21 fois la DMRH, d'après l'ASC estimée). La DSENO pour la fertilité des femelles et le développement embryonnaire précoce a été déterminée à 5 mg/kg.

Dans une étude sur la fertilité chez des rats mâles, le sotatercept a été administré une fois par semaine par voie s.c. à des doses de 0,3, de 3 ou de 30 mg/kg pendant 13 semaines (à partir de 10 semaines avant l'accouplement). Un sous-groupe d'animaux a été examiné après une période de récupération de 13 semaines. À une dose $\geq 0,3$ mg/kg (soit 0,5 fois la DMRH, d'après l'ASC estimée), des modifications histologiques irréversibles ont été observées au niveau des canalicules efférents, des testicules et des épидидymes. À la dose de 30 mg/kg, une carence moindre en sperme a également été observée dans les épидидymes. Des diminutions réversibles de la fertilité ont été observées à la dose de 30 mg/kg (soit 20 fois la DMRH, d'après l'ASC estimée). Aucune DSENO n'a été déterminée dans cette étude.

Dans les études de toxicité sur le développement embryo-fœtal, des doses de sotatercept ont été administrées par voie sous-cutanée à des animaux gravides au cours de l'organogénèse. Le sotatercept a été administré à des rates aux jours 6 et 13 de la gestation à des doses de 5, de 15 ou de 50 mg/kg (soit 2, 4 et 15 fois la DMRH, d'après l'ASC, respectivement) et à des lapines aux jours 7 et 14 de la gestation à des doses de 0,5, de 1,5 ou de 5 mg/kg (soit 0,4, 0,6 et 4 fois la DMRH, d'après l'ASC, respectivement). Chez les lapines, le sotatercept a été détecté dans le plasma fœtal, confirmant ainsi que le sotatercept traverse le placenta. Les effets observés chez les deux espèces ont compris une réduction du nombre de fœtus vivants et du poids corporel fœtal, des retards de l'ossification et une augmentation des résorptions et des pertes post-implantatoires. Chez le rat seulement, des anomalies squelettiques (augmentation du nombre de côtes surnuméraires et modifications du nombre de vertèbres thoraciques ou lombaires) sont apparues après une exposition 15 fois supérieure à la DMRH. Chez le rat et le lapin, les DSENO pour la toxicité sur le développement étaient de 5 mg/kg et de 0,5 mg/kg, soit des expositions 2 fois et 0,4 fois supérieures à la DMRH d'après l'ASC, respectivement.

Lors d'une étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, le sotatercept a été administré par voie sous-cutanée à des doses de 1,5 et de 5 mg/kg aux jours 6 et 13 de la gestation, ou à des doses de 1,5, de 5 ou de 10 mg/kg (soit 0,6, 2 et 4 fois la DMRH d'après l'ASC, respectivement) pendant la lactation aux jours 1, 8 et 15. La DSENO maternelle était de 5 mg/kg ou de 10 mg/kg en cas d'administration pendant la gestation ou la lactation, respectivement. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les ratons de première génération issus de mères ayant reçu, pendant la gestation, des doses jusqu'à 2 fois supérieures à la DMRH, selon les estimations (DSENO de 5 mg/kg, soit 2 fois la DMRH d'après l'ASC). Chez les ratons de première génération issus de mères ayant reçu des doses pendant la lactation, la diminution du poids des petits a été associée à des retards de maturation sexuelle à des expositions ≥ 2 fois supérieures à la DMRH, selon les estimations (ASC) (DSENO de 1,5 mg/kg, soit 0,6 fois la DMRH d'après l'ASC).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

WINREVAIR®

sotatercept pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **WINREVAIR®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **WINREVAIR®**.

Pour quoi utilise-t-on WINREVAIR®?

- **WINREVAIR®** est un médicament d'ordonnance utilisé pour traiter les adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). L'HTAP est un type d'hypertension artérielle qui se manifeste par une tension élevée dans les artères des poumons.

Comment WINREVAIR® agit-il?

WINREVAIR® est une protéine de fusion du récepteur de l'activine de type IIA-Fc (ActRIIA-Fc) qui permet d'abaisser la tension artérielle dans les poumons.

Quels sont les ingrédients de WINREVAIR®?

Ingrédient médicamenteux : sotatercept

Ingrédients non médicamenteux : acide citrique monohydraté, citrate de trisodium dihydraté à un pH de 5,8, polysorbate 80 et sucrose.

WINREVAIR® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution pour injection : 45 mg ou 60 mg, pour injection sous-cutanée.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre WINREVAIR®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez ou avez eu des problèmes de santé ou des allergies.
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. **WINREVAIR®** peut être nocif pour l'enfant à naître.
- si vous devenez enceinte ou pensez l'être pendant le traitement avec **WINREVAIR®**.
- si vous allaitez ou avez l'intention de le faire. On ignore si **WINREVAIR®** est excrété dans le lait maternel humain.

Grossesse

- Votre professionnel de la santé vous demandera de faire un test de grossesse avant que vous commenciez à prendre **WINREVAIR®**.
- Pendant le traitement avec **WINREVAIR®**, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace.

- Si vous arrêtez de prendre WINREVAIR®, vous devez continuer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant une période d'au moins 4 mois après l'administration de votre dernière dose. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelle méthode de contraception pourrait vous convenir.
- Vous ou votre professionnel de la santé devez signaler toute exposition à WINREVAIR® pendant la grossesse en téléphonant au 1-800-567-2594.

Allaitement

- Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement avec WINREVAIR®.
- Si vous arrêtez de prendre WINREVAIR®, vous ne devez pas allaiter pendant au moins 4 mois après l'administration de votre dernière dose. Demandez à votre professionnel de la santé de vous conseiller sur la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Fertilité

- WINREVAIR® peut diminuer la fertilité des femmes et des hommes.

Enfants

- On ignore si WINREVAIR® est sécuritaire et efficace chez les enfants de moins de 18 ans.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

On ignore si WINREVAIR® interagit avec d'autres médicaments ou suppléments.

Comment prendre WINREVAIR® (trousse) :

Veuillez lire le **mode d'emploi** distinct qui accompagne votre trousse.

- Prenez WINREVAIR® exactement comme l'a prescrit votre professionnel de la santé.
- L'administration de WINREVAIR® devra se faire toutes les 3 semaines par injection sous-cutanée (juste sous votre peau), aux points d'injection suivants seulement :
 - **estomac** (abdomen), à une distance d'au moins 5 cm (2 pouces) du nombril
 - **partie supérieure de la cuisse**
- Vous devez faire l'injection de WINREVAIR® immédiatement après avoir mélangé le médicament sous forme de poudre avec l'eau stérile, dans un délai maximum de 4 heures après sa reconstitution.

Comment administrera-t-on WINREVAIR®? (flacon)

- Vous recevrez WINREVAIR® toutes les 3 semaines par injection sous-cutanée (juste sous votre peau), aux points d'injection suivants seulement :
 - **estomac** (abdomen), à une distance d'au moins 5 cm (2 pouces) du nombril
 - **partie supérieure de la cuisse**
 - **partie supérieure du bras**

Votre dose :

- Votre dose de WINREVAIR® est établie en fonction de votre poids corporel et de vos analyses sanguines.
- Votre professionnel de la santé vous indiquera la quantité de WINREVAIR® à prendre et quand la prendre.

- Ne changez pas la dose et ne cessez pas de prendre WINREVAIR® sans en parler avec votre professionnel de la santé.
- Ne prenez pas WINREVAIR® plus souvent que la fréquence prescrite par votre professionnel de la santé. Si vous n'êtes pas sûr du moment où vous devriez prendre WINREVAIR®, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Votre professionnel de la santé surveillera votre dose :

- Votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses sanguines avant chacune de vos cinq premières doses de WINREVAIR®, davantage au besoin, puis à l'occasion pour vérifier votre taux d'hémoglobine (une protéine qui se trouve dans les globules rouges et qui transporte l'oxygène) et votre taux de plaquettes (les cellules sanguines qui aident le sang à coaguler). Après chacune de ces analyses sanguines, votre professionnel de la santé peut repousser votre traitement ou modifier votre dose, au besoin.
- Avant que vous ne receviez votre première dose et régulièrement pendant votre traitement avec WINREVAIR®, votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses sanguines, lesquelles lui permettront d'assurer un suivi de votre état de santé et de trouver la dose qui vous convient le mieux.
- Selon la façon dont vous réagissez à WINREVAIR®, votre professionnel de la santé peut ajuster votre dose, repousser l'amorce du traitement ou y mettre fin.

Surdosage :

Si vous prenez une dose excessive de WINREVAIR®, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de WINREVAIR®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée (trousse) :

- Si vous oubliez de prendre la dose de WINREVAIR® qui vous a été prescrite, prenez-la dans les 3 jours suivant votre oubli et prenez la prochaine dose selon votre horaire régulier. Si la dose omise n'est pas prise dans les 3 jours suivant votre oubli, communiquez avec votre professionnel de la santé pour obtenir des conseils.

Dose oubliée (flacon) :

- Si vous manquez votre rendez-vous pour recevoir WINREVAIR®, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé pour fixer un autre rendez-vous.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à WINREVAIR®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez WINREVAIR®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires observés le plus fréquemment avec WINREVAIR® sont les suivants :

- saignements de nez (épistaxis)

- télangiectasie (petits vaisseaux sanguins dilatés qui forment une étoile ou de fines lignes roses ou rouges sur la peau)
- maux de tête
- diarrhée

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
COURANT			
Saignements graves : maux de tête persistants, nausées, faiblesse, selles foncées ou goudroneuses, présence de sang dans les selles, toux ou vomissements accompagnés de sang rouge vif, crampes abdominales persistantes, douleurs au dos intenses ou saignement menstruel anormalement abondant, plus fréquent dans les cas où WINREVAIR est pris avec certains autres médicaments. Votre professionnel de la santé vous informera sur la façon de les reconnaître.		√	
RARE			
Érythrocytose : taux élevé d'hémoglobine (une protéine qui se trouve dans les globules rouges et qui transporte l'oxygène); cela peut augmenter le risque de formation d'un caillot de sang qui pourrait bloquer un vaisseau sanguin.		√ Votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses sanguines pour vérifier votre taux d'hémoglobine avant le début du traitement par WINREVAIR®, puis régulièrement durant votre traitement.	
Thrombopénie sévère : faible nombre de plaquettes (les cellules sanguines qui aident le sang à coaguler); tendance aux ecchymoses (bleus), saignements prolongés à la suite d'une coupure et saignements de nez.		√ Votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses sanguines pour vérifier votre taux de plaquettes avant le début du traitement par WINREVAIR®, puis régulièrement durant votre traitement.	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conserver WINREVAIR® au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C. Ne pas congeler.
- Conserver WINREVAIR® dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
- Communiquer avec votre professionnel de la santé si la trousse d'injection inutilisée est restée hors du réfrigérateur pendant une période prolongée.
- Après avoir mélangé le médicament sous forme de poudre avec l'eau stérile (fournie dans la trousse), il est recommandé de l'injecter immédiatement, dans un délai maximum de 4 heures après sa reconstitution.

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

Pour en savoir plus sur WINREVAIR® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web de Merck Canada (www.merck.ca), ou peut être obtenu en téléphonant chez Merck Canada au 1-800-567-2594.

Le présent dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : 28 août 2024

® Merck Sharp & Dohme B.V., utilisée sous licence.

© 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, É.-U. et ses sociétés affiliées. Tous droits réservés.