

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Winrevair 45 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn

Winrevair 60 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Winrevair 45 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 45 mg sotatercept. Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 50 mg sotatercept.

Winrevair 60 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 60 mg sotatercept. Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 50 mg sotatercept.

Sotatercept er raðbrigða einsleit tvenna samrunapróteins sem samanstendur af utanfrumuhneppi manna virkjunarhormónsviðtaka tegund IIA (ActRIIA) tengt við Fc hneppi manna IgG1 sem framleitt er í eggjastokkafrumum í kínverskum hömstrum með erfðatækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn (stungulyfsstofn).

Stofn: hvítt eða beinhvítt duft.

Leysir: tært litlaust vatn fyrir stungulyf.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Winrevair ásamt annarri meðferð við lungnaháprýstingi er ætlað til meðferðar á lungnaháprýstingi hjá fullorðnum sjúklingum í WHO starfshæfnisflokki II, III og IV (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aðeins lækni með reynslu í greiningu og meðferð lungnaháprýstings á að hefja meðferð með Winrevair og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Winrevair er gefið einu sinni á 3 vikna fresti með einni inndælingu undir húð samkvæmt þyngd sjúklings.

Ráðlagður upphafsskammtur

Athuga á gildi hemóglóbíns og blóðflagnafjölda fyrir fyrsta skammt (sjá kafla 4.4). Ekki má hefja meðferð ef blóðflagnafjöldi er ítrekað $<50 \times 10^9/l$ (sjá kafla 4.3).

Meðferð er hafin með 0,3 mg/kg í stökum skammti (sjá töflu 1).

Tafla 1: Magn inndælingar fyrir skammt sem er 0,3 mg/kg

Þyngd sjúklings (kg)	Magn til inndælingar (ml)*	Tegund setts
30,0 – 40,8	0,2	Sett með 1 x 45 mg hettuglasi
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	Sett með 1 x 60 mg hettuglasi
157,5 – 174,1	1,0	
174,2 – 180,0	1,1	

*Styrkur blandaðrar lausnar til inndælingar er 50 mg/ml (sjá kafla 6.6)

Ráðlagður marksskammtur

Þremur vikum eftir stakan upphafsskammt sem er 0,3 mg/kg, á að auka skammtinn í ráðlagðan marksskammt sem er 0,7 mg/kg eftir staðfestingu á viðunandi gildi hemóglóbíns og blóðflagnafjölda (sjá kafla 4.2 *Breyting á skömmtum vegna hækkunar hemóglóbíns eða fækkunar blóðflagna*). Meðferð á að halda áfram með 0,7 mg/kg á 3 vikna fresti nema ef skammtaaðlögun er nauðsynleg.

Tafla 2: Magn inndælingar fyrir skammt sem er 0,7 mg/kg

Þyngd sjúklings (kg)	Magn til inndælingar (ml)*	Tegund setts
30,0 – 31,7	0,4	Sett með 1 x 45 mg hettuglasi
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	Sett með 1 x 60 mg hettuglasi
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	Sett með 2 x 45 mg hettuglösum
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	Sett með 2 x 60 mg hettuglösum
139,0 – 146,0	2,0	
146,1 – 153,2	2,1	
153,3 – 160,3	2,2	
160,4 – 167,4	2,3	
167,5 og yfir	2,4	

*Styrkur blandaðrar lausnar til inndælingar er 50 mg/ml (sjá kafla 6.6)

Breyting á skömmtum vegna hækkunar hemóglóbíns eða fækkunar blóðflagna

Fylgjast á með gildum hemóglóbíns og blóðflagnafjölda við fyrstu 5 skammtana eða lengur ef gildin eru ekki stöðug. Eftir það á að staðfesta gildi hemóglóbíns og blóðflagnafjölda á 3 til 6 mánaða fresti og aðlaga skammt ef nauðsyn krefur (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Meðferð á að fresta í 3 vikur (þ.e. einum skammti er frestað) ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram:

- hækkun hemóglóbíns $>1,24$ mmól/l (2 g/dl) frá fyrra skammti og er meiri en efri mörk eðlilegra gilda,
- hækkun hemóglóbíns $>2,48$ mmól/l (4 g/dl) frá upphafsgildi,
- hækkun hemóglóbíns $>1,24$ mmól/l (2 g/dl) yfir efri mörkum eðlilegra gilda,
- fækkun blóðflagna $<50 \times 10^9/l$.

Athuga á gildi hemóglóbíns og blóðflagnafjölda áður en meðferð er hafin að nýju.

Ef meðferð er frestað um >9 vikur á að hefja hana á ný með 0,3 mg/kg og auka á skammtinn í 0,7 mg/kg eftir staðfestingu á viðunandi gildi hemóglóbíns og blóðflagnafjölda.

Ef meðferð er frestað um >9 vikur vegna þess að blóðflagnafjöldi er ítrekað $<50 \times 10^9/l$ á lækurinn að endurmeta sambandið milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins hjá sjúklingum áður en meðferð er hafin að nýju.

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur gleymist á að gefa hann eins fljótt og mögulegt er. Ef skammturinn sem gleymdist er ekki gefinn innan þriggja daga frá áætlaðri dagsetningu á að aðlaga áætlunina til að viðhalda 3 vikna skammtabili.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta vegna skertrar nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun sotatercepts hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting með verulega skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauksíunarhraði (eGFR) <30 ml/mín./1,73m²).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta vegna skertrar lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A til C). Sotatercept hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Winrevair hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Winrevair er einnota.

Það á að blanda fyrir notkun. Blandaða lyfið er tær til ópallýsandi og litlaus til örlítið brúngul lausn.

Winrevair á að gefa með inndælingu undir húð á kvið (minnst 5 cm frá nafla), upphandlegg eða ofanverðu læri. Ekki á að gefa inndælingu á svæði með örum, þar sem húð er viðkvæm eða marin. Ekki að gefa tvær inndælingar í röð á sama svæði.

Winrevair stungulyfsstofn og leysir, lausn er ætlað til notkunar undir handleiðslu heilbrigðisstarfsmanns. Sjúklingar og umönnunaraðilar geta gefið lyfið þegar það er talið eiga við og að fenginni þjálfun hjá heilbrigðisstarfsmanni varðandi blöndun, undirbúning, mælingu skammts og inndælingu með Winrevair stungulyfsstofni og leysi, lausn. Heilbrigðisstarfsmaður á að staðfesta við næstu heimsókn, stuttu eftir þjálfun að sjúklingurinn eða umönnunaraðili geti séð um þessi skref á réttan hátt. Heilbrigðisstarfsmaður á einnig að íhuga að endurmeta aðferð sjúklingsins eða

umönnunaraðila við lyfjagjöf við breytingar á skammti, ef sjúklingurinn þarf annars konar sett, við rauðkornafjölgun (sjá kafla 4.4) eða þegar talin er þörf á.

Sjá frekari leiðbeiningar í kafla 6.6 um hvernig rétt er staðið að undirbúningi og gjöf Winrevair.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með blóðflagnafjölda sem er ítrekað $<50 \times 10^9/l$ áður en meðferð er hafin.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Rauðkornafjölgun

Hækkun hemóglóbíns hefur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með sotatercepti. Veruleg rauðkornafjölgun getur aukið hættu á blóðsegareki og ofseigjuheilkenni. Gæta á varúðar hjá sjúklingum með rauðkornafjölgun sem eru með aukna hættu á blóðsegareki. Fylgjast á með gildi hemóglóbíns fyrir hvern skammt við fyrstu 5 skammtana eða lengur ef gildi eru óstöðug, og á 3 til 6 mánaða fresti eftir það til þess að ákvarða ef nauðsynlegt sé að breyta skammti (sjá kafla 4.2 og 4.8). Við rauðkornafjölgun á heilbrigðisstarfsmaður að endurmeta aðferð sjúklingsins eða umönnunaraðila við lyfjagjöf.

Veruleg blóðflagnafæð

Fækkun blóðflagna kom fram hjá nokkrum sjúklingum sem fengu sotatercept þ.m.t. veruleg blóðflagnafæð (blóðflagnafjöldi $<50 \times 10^9/l$). Blóðflagnafæð kom oftast fram hjá sjúklingum sem fengu einnig prostacyclin innrennsli (7,7% til 24,5%) samanborið við sjúklinga sem fengu ekki prostacyclin innrennsli (0,0% til 3,7%) (sjá kafla 4.8). Veruleg blóðflagnafæð getur aukið hættu á blæðingum. Fylgjast á með fjölda blóðflagna fyrir hvern skammt við fyrstu 5 skammtana eða lengur ef gildi eru óstöðug og á 3 til 6 mánaða fresti eftir það til þess að ákvarða hvort nauðsynlegt sé að breyta skammti (sjá kafla 4.2).

Alvarleg blæðing

Í klínískum rannsóknum kom alvarleg blæðing fram (m.a. frá meltingarvegi, innankúpublæðing) hjá 4,3% til 7,0% sjúklinga meðan á meðferð með sotatercepti stóð (sjá kafla 4.8). Sjúklingar með alvarlegar blæðingar voru líklegri til að vera á bakgrunnsmeðferð með prostacyclinum og/eða segavarnarlyfjum, vera með fækkun blóðflagna eða 65 ára eða eldri. Upplýsa á sjúklinga um öll teikn og einkenni blóðmissis. Læknir á að meta og bregðast við blæðingu eftir því sem við á. Ekki á að gefa sjúklingum sem fá alvarlegar blæðingar sotatercept.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar

Engir þátttakendur í klínískum rannsóknum voru með lungnaháprýsting í tengslum við HIV, lungnaháprýsting í tengslum við portæðarháprýsting, lungnaháprýsting í tengslum við blóðöggðusótt eða teppusjúkdóm í lungnabláæðum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 0,20 mg af polýsorbit 80 í hverjum ml af blandaðri lausn. Polýsorbit getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Þungunarpróf er ráðlagt hjá konum sem geta orðið þungaðar áður en meðferð er hafin. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 4 mánuði eftir síðasta skammt ef meðferð er hætt (sjá kafla 5.3).

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun sotatercept hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvefkanir á æxlun (aukning fangmissis eftir hreiðrun, minnkuð fósturþyngd, og seinkuð beinmyndun) (sjá kafla 5.3).

Winrevair er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort sotatercept/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn.

Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir síðasta skammt meðferðar.

Frjósemi

Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknum getur sotatercept skert frjósemi hjá kven- og karlkyndýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sotatercept hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í STELLAR, ZENITH eða HYPERION (hæsta tíðnin í rannsóknunum) voru blóðnasir (45,3%), höfuðverkur (26,7%), háræðavíkkun (26,3%), niðurgangur (25,6%), hækkað hemóglóbín (15,1%), blóðflagnafæð (15,1%), sundl (14,7%), bakverkur (14%), útbrot (12,3%), blæðing í meltingarvegi (11,6%) og blæðing úr tannholdi (10,5%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem greint var frá voru blóðflagnafæð (<1,2%), blóðnasir (<1,2%) og sundl (<1,2%).

Algengustu aukaverkanirnar sem urðu til þess að meðferð var hætt voru blóðnasir og háræðavíkkun.

Tafla með aukaverkunum

Öryggi sotatercepts var metið í 3. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu, STELLAR, ZENITH og HYPERION, sem tóku til 163, 86 og 160 sjúklinga með lungnaháþrýsting sem fengu sotatercept, talið upp í sömu röð (sjá kafla 5.1). Miðgildi meðferðarlengdar með sotatercepti var 313 dagar í STELLAR, 434,5 dagar í ZENITH og 442,5 dagar í HYPERION.

Tafla 3 sýnir aukaverkanirnar sem greint var frá með sotatercepti í klínískum samanburðarrannsóknunum með lyfleysu og tilkynningum eftir markaðssetningu. Þær eru taldar upp samkvæmt MedDRA líffæraflokkun og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 3: Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Algengar	Þvagfærasýkingar
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðflagnafæð ^{1,2} Hækkað hemóglóbín ¹
Taugakerfi	Mjög algengar	Sundl Höfuðverkur
Hjarta	Tíðni ekki þekkt	Vökvasöfnun í gollurshúsi ¹
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Blóðnasir
	Sjaldgæfar	Samveita innan lungna (Intrapulmonary shunt) ³
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur Blæðing úr tannholdi ⁴ Blæðing í meltingarvegi ^{4,5}
	Algengar	Æðavíkkunarsepi í ristli
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Háræðavíkkun ¹ Útbrot
	Algengar	Hörundsroði Vanlitun húðar
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Bakverkur ⁴
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Kláði á stungustað
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Blóðþrýstingshækkun ^{1,6}

¹ Sjá lýsingu á völdum aukaverkunum

² Nær yfir blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna

³ Sjá „Upplýsingar um langtímaöryggi“

⁴ Tíðniflokkun byggir á ZENITH

⁵ Nær yfir blæðingu frá meltingarvegi, blæðingu í efri hluta meltingarvegjar, blóðug uppköst, blæðingu í neðri hluta meltingarvegjar, blóðhægðir, endaparmsblæðingu, sortusaur og magabólgu með blæðingu

⁶ Nær yfir háþrýsting, aukinn þanbilsþrýsting og hækkaðan blóðþrýsting

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hækkun hemóglóbíns

Í STELLAR var greint frá hækkun hemóglóbíns (hækkað hemóglóbín og blóðkornamergð) hjá 8,6% sjúklinga sem fengu sotatercept. Samkvæmt rannsóknarniðurstöðum kom meðalmikil hækkun hemóglóbíns ($> 1,24$ mmól/l (2 g/dl) yfir efri mörkum eðlilegra gilda) fram hjá 15,3% sjúklinga sem fengu sotatercept.

Í ZENITH var greint frá hækkun hemóglóbíns hjá 15,1% sjúklinga sem fengu sotatercept. Samkvæmt rannsóknarniðurstöðum kom meðalmikil hækkun hemóglóbíns fram hjá 7,1% sjúklinga sem fengu sotatercept.

Í HYPERION var greint frá hækkun hemóglóbíns hjá 11,3% sjúklinga sem fengu sotatercept. Samkvæmt rannsóknarniðurstöðum kom meðalmikil hækkun hemóglóbíns fram hjá 5,7% sjúklinga sem fengu sotatercept.

Ráðin var bót á hækkun hemóglóbíns með því að breyta skömmtum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Blóðflagnafæð

Í STELLAR var greint var frá blóðflagnafæð (blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna) hjá 10,4% sjúklinga sem fengu sotatercept. Veruleg fækkun blóðflagna $<50 \times 10^9/l$ kom fram hjá 3,1% sjúklinga sem fengu sotatercept. Blóðflagnafæð kom oftast fram hjá sjúklingum sem fengu prostacyclin innrennsli (21,5%) samanborið við sjúklinga sem fengu ekki prostacyclin innrennsli (3,1%).

Í ZENITH var greint frá blóðflagnafæð hjá 15,1% sjúklinga sem fengu sotatercept. Veruleg fækkun blóðflagna $<50 \times 10^9/l$ kom fram hjá 6,0% sjúklinga sem fengu sotatercept. Eingöngu var tilkynnt um blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem einnig fengu prostacyclin innrennsli (24,5%).

Í HYPERION var greint frá blóðflagnafæð hjá 4,4% sjúklinga sem fengu sotatercept. Ekki kom fram veruleg fækkun blóðflagna $<50 \times 10^9/l$ hjá sjúklingum sem fengu sotatercept. Blóðflagnafæð kom oftast fram hjá sjúklingum sem einnig fengu prostacyclin innrennsli (7,7%) samanborið við sjúklinga sem fengu ekki prostacyclin innrennsli (3,7%).

Ráðin var bót á blóðflagnafæð með því að breyta skömmtum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Háræðavíkkun

Í STELLAR kom háráðavíkkun fram hjá 16,6% sjúklinga sem fengu sotatercept. Miðgildi tíma þar til áhrifin komu fram var 18,6 vikur. Meðferð var hætt vegna háráðavíkkunar hjá 1% í sotatercept hópnum.

Í ZENITH kom háráðavíkkun fram hjá 25,6% sjúklinga sem fengu sotatercept. Miðgildi tíma þar til áhrifin komu fram var 12,8 vikur. Enginn hætti meðferð vegna háráðavíkkunar í sotatercept hópnum.

Í HYPERION kom háráðavíkkun fram hjá 26,3% sjúklinga sem fengu sotatercept. Miðgildi tíma þar til áhrifin komu fram var 19,6 vikur. Meðferð var hætt vegna háráðavíkkunar hjá 0,6% í sotatercept hópnum.

Blóðþrýstingshækkun

Í STELLAR var greint var frá blóðþrýstingshækkun hjá 4,3% sjúklinga sem fengu sotatercept. Hjá sjúklingum sem fengu sotatercept var meðalhækkun slagbilsþrýstings frá upphafsgildi 2,2 mmHg og þanbilsþrýstingur hækkaði um 4,9 mmHg eftir 24 vikur.

Í ZENITH var greint var frá blóðþrýstingshækkun hjá 2,3% sjúklinga sem fengu sotatercept. Hjá sjúklingum sem fengu sotatercept var meðalhækkun slagbilsþrýstings frá upphafsgildi 3,1 mmHg og þanbilsþrýstingur hækkaði um 5,1 mmHg eftir 24 vikur.

Í HYPERION var greint var frá blóðþrýstingshækkun hjá 6,9% sjúklinga sem fengu sotatercept. Hjá sjúklingum sem fengu sotatercept var meðalhækkun slagbilsþrýstings frá upphafsgildi 3,6 mmHg og þanbilsþrýstingur hækkaði um 4,5 mmHg eftir 24 vikur.

Vökvasöfnun í gollurshúsi

Greint hefur verið frá nýjum tilfellum eða versnun vökvasöfnunar í gollurshúsi (þ.m.t. hjartaþröng) hjá sjúklingum sem fengu sotatercept þrátt fyrir batnandi eða stöðugar blóðaflræðilegar mælingar á lungnaháþrýstingi. Greint var frá flestum tilfellunum hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting í tengslum við bandvefssjúkdóm, vökvasöfnun í gollurshúsi sem þegar var til staðar eða hvort tveggja, flestir fengu líka prostacyclín hliðstæður.

Aldraðir

Fyrir utan blæðingar (safnheiti klínískt mikilvægra aukaverkana) var enginn munur á öryggi hjá undirhópnum <65 ára og ≥65 ára.

Í STELLAR voru blæðingar algengari hjá eldri einstaklingum í sotatercept undirhópnum (52% samanborið við 31,9% hjá sjúklingum <65 ára); hins vegar var ekkert athyglisvert ójafnvægi á aldurhópunum með tilliti til ákveðinna blæðingartilvika. Alvarlegar blæðingar komu fram hjá 3,6% sjúklinga <65 ára og hjá 8,0% sjúklinga ≥65 ára sem fengu sotatercept.

Í ZENITH voru blæðingar algengari hjá eldri einstaklingum í sotatercept undirhópnum (73,3% samanborið við 60,7% hjá sjúklingum <65 ára). Alvarlegar blæðingar komu fram hjá 3,6% sjúklinga <65 ára og hjá 13,3% sjúklinga ≥65 ára sem fengu sotatercept.

Í HYPERION voru blæðingar algengari hjá eldri einstaklingum í sotatercept undirhópnum (55,9% samanborið við 38% hjá sjúklingum <65 ára). Alvarlegar blæðingar komu fram hjá 2,2% sjúklinga <65 ára og hjá 13,2% sjúklinga ≥65 ára sem fengu sotatercept.

Upplýsingar um langtímaöryggi

Sameinaðar upplýsingar um langtímaöryggi frá 431 sjúklingi sem tók þátt í 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum (PULSAR, SPECTRA og STELLAR) liggja fyrir. Meirihluti þessara sjúklinga hélt áfram í SOTERIA, sem er yfirstandandi opin eftirfylgnirannsókn á langtímaöryggi og -verkun sotatercepts. Meðaltímalengd útsetningar var 173 vikur og var hámarksútsetning 355 vikur. Öryggi var yfirleitt svipað og fram kom í lykilrannsókninni STELLAR. Greint hefur verið frá hægri-vinstri samveitu innan lungna (intrapulmonary shunt) hjá þátttakendum þar sem súrefnisskortur versnaði þrátt fyrir bættar blóðaflfræðilegar mælingar á lungnaháþrýstingi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Hjá einum þátttakanda sem fékk 1 mg/kg af sotatercepti í 1 stigs rannsókn hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum hækkuðu gildi hemóglóbíns í tengslum við háþrýsting með einkennum og gekk til baka við blóðtöku.

Við ofskömmtnun hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting á að fylgjast náið með hækkun hemóglóbíns og blóðþrýstingi og veita stuðningsmeðferð eftir því sem við á (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ekki er hægt að fjarlægja sotatercept með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blóðþrýstingslækkandi lyf, blóðþrýstingslækkandi lyf við lungnaháþrýstingi. ATC-flokkur: C02KX06.

Verkunarháttur

Sotatercept er hemill á boð virkjunarhormóns (activin) með mikla sértækni gagnvart Activin-A sem er tvenndarglykóprótein sem tilheyrir yfirætt TGF-β (transforming growth factor-β) bindla. Activin-A

binnt virkjunarhormónaviðtökum tegund IIA (ActRIIA) og stjórnar lykilboðum fyrir bólgu, frumufjölgun, stýrðum frumudauða og vefjasamvægi.

Gildi Activin-A er aukið hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting. Þegar virkjunarhormón binnt ActRIIA eflast fjölgunarboð en fækkun verður á BMPRII (bone morphogenetic protein receptor type II) and-frumufjölgunarboðum. Ójafnvægi ActRIIA-BMPRII boða sem liggur að baki útkomu lungnaháþrýstings með tilliti til offjölgunar æðafrumna og veldur meinafræðilegum breytingum á slagæðavegg í lungum þannig að þrenging verður í slagæðinni og viðnám í lungnablóðrás eykst sem leiðir til aukins lungnaslagæðaprýstings og vanstarfsemi hægri slegils.

Sotatercept samanstendur af einsleitri tvennu virkjunarhormónsviðtaka tegund IIA-Fc (ActRIIA-Fc) raðbrigða samrunapróteins, sem verkar sem bindilgildra sem hreinsar umfram Activin-A og aðra ActRIIA bindla til að hindra boð virkjunarhormóns. Þar af leiðandi kemst aftur jafnvægi á fjölgunarhvetjandi (ActRIIA/Smad2/3-miðlað) og fjölgunarhamlandi (BMPRII/Smad1/5/8-miðlað) boð fyrir tilstilli sotatercepts til að stilla viðkomu æða.

Lyfhrif

Í 2. stigs klínískri rannsókn (PULSAR) var lagt mat á viðnám í lungnablóðrás hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting eftir 24 vikna meðferð með sotatercepti. Minnkað viðnám í lungnablóðrás miðað við upphafsgildi var marktækt meira í sotatercept hópnum sem fékk 0,7 mg/kg og hópnum sem fékk 0,3 mg/kg, en í lyfleysuhópnum. Lyfleysuaðlagður mismunur minnstu fervika miðað við upphafsgildi var -269,4 dyn*sek./cm⁵ (95% CI: -365,8; -173,0) fyrir sotatercept 0,7 mg/kg hópinn og -151,1 dyn*sek./cm⁵ (95% CI: -249,6; -52,6) fyrir sotatercept 0,3 mg/kg hópinn.

Í rottulíkönnum fyrir lungnaháþrýsting dró sotatercept hliðstæða úr tjáningu bólguhvetjandi vísa í slagæðavegg í lungum, dró úr nýliðun hvítfrumna, hamlaði frumufjölgun í innanþekju og mjúkvef og eflði stýrðan frumudauða í óheilbrigðri æðaskipan. Þessar frumubreytingar tengdust þynnri æðaveggjum, tímabundinni endurmótun slagæðar og hægri slegils, og bættu blóðflæði.

Mótefnamyndun

Mótefni gegn lyfinu greindust hjá 27% sjúklinga í STELLAR, 43% sjúklinga í ZENITH og 40% sjúklinga í HYPERION. Ekkert bendir til áhrifa mótefna gegn lyfinu á lyfjahvörf, verkun eða öryggi.

Verkun og öryggi

STELLAR

Verkun sotatercepts var metin hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaháþrýsting í STELLAR lykilrannsókninni. STELLAR var tvíblind, fjölsetra klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu og samhliða hópum þar sem 323 sjúklingar með lungnaháþrýsting (af WHO starfshæfnisflokki II eða III) var slembiraðað 1:1 og fengu sotatercept (upphafsskammtur 0,3 mg/kg aukinn í markskammt 0,7 mg/kg) (n = 163) eða lyfleysu (n = 160) með gjöf undir húð einu sinni á 3 vikna fresti. Sjúklingar heldu áfram úthlutaðri meðferð á tvíblindu langtíma meðferðartímabilinu þar til allir sjúklingarnir höfðu lokið viku 24.

Þátttakendur í rannsókninni voru fullorðnir og miðgildi aldurs var 48,0 ár (á bilinu: 18 til 82 ár) þar sem 16,7% voru ≥65 ára. Miðgildi þyngdar var 68,2 kg (á bilinu: 38,0 til 141,3 kg); 89,2% þátttakenda voru hvítir og 79,3% voru ekki af rómönskum uppruna, og 79,3% voru konur. Algengasta orsök lungnaháþrýsting var sjálfvakinn lungnaháþrýstingur (58,5%), arfgengur lungnaháþrýstingur (18,3%), og lungnaháþrýstingur í tengslum við bandvefssjúkdóm (14,9%), lungnaháþrýstingur í tengslum við einfaldan meðfæddan hjartasjúkdóm eftir lagfæringu á milliflæði (5%) eða lungnaháþrýstingur af völdum lyfja eða eiturefna (3,4%). Meðaltími frá greiningu lungnaháþrýstings fram að skimun var 8,76 ár.

Flestir þátttakendur fengu annaðhvort þrí- (61,3%) eða tvílyfja (34,7%) bakgrunnsmeðferð við lungnaháþrýsting og meira en þriðjungur (39,9%) fékk prostacyclin innrennsli. Hlutfall þátttakenda í WHO starfshæfnisflokki II var 48,6% og WHO starfshæfnisflokki III var 51,4%. Í STELLAR

rannsókninni voru sjúklingar útilokaðir sem voru með lungnaháþrýsting í tengslum við HIV, lungnaháþrýsting í tengslum við portæðarháþrýsting, lungnaháþrýsting í tengslum við blóðöggðusótt, og teppusjúkdóm í lungnabláæðum.

Aðalverkunarendapunktur var breyting frá upphafsgildi í viku 24 á vegalengd sem gengin er á 6 mínútum (6MWD). Í sotatercept meðferðarhópnum var miðgildi lyfleysuaðlagaðra breytinga á 6MWD frá upphafsgildi í viku 24, 40,8 metrar (95% CI: 27,5; 54,1; $p < 0,001$). Miðgildi lyfleysuaðlagaðra breytinga 6MWD í viku 24 var einnig metið hjá undirhópum Samræmi var á meðferðaráhrifum hjá mismunandi undirhópum m.a. með tilliti til kyns, greiningarhóps fyrir lungnaháþrýsting, bakgrunnsmeðferð við upphaf, meðferð með prostacyclin innrennsli við upphaf, WHO starfshæfnisflokks og viðnáms í lungnablóðrás við upphaf.

Aukaendapunktur náðu yfir framfarir með tilliti til fjölþátta framfara; viðnám í lungnablóðrás, NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide), WHO starfshæfnisflokk, tíma fram að dauðsfalli eða fyrsta tilvik klínískrar versnunar.

Fjölþátta framfarir var fyrirframskilgreindur endapunktur samkvæmt mælingu á hlutfalli sjúklinga sem náðu öllum þremur eftirfarandi viðmiðum í viku 24 miðað við upphafsgildi: framfarir með tilliti til 6MWD (aukning ≥ 30 m), framfarir með tilliti til NT-proBNP (lækkun NT-proBNP $\geq 30\%$ eða óbreytt gildi/náð gildi NT-proBNP < 300 ng/l) og framfarir með tilliti til WHO starfshæfnisflokks eða óbreytts WHO starfshæfnisflokks II.

Framvinda sjúkdóms var mæling á tíma fram að dauðsfalli eða fyrsta tilviki klínískrar versnunar. Klínísk versnun náði yfir skráningu á versnun í tengslum við lungna og/eða hjartaígræðslu, þörf á björgunaraðgerð með viðurkenndri bakgrunnsmeðferð vegna lungnaháþrýstings eða nauðsyn þess að auka skammt prostacyclin innrennslis um $\geq 10\%$, nauðsyn gáttaskilagötunar (atrial septostomy), sjúkráhússinnlögn vegna versnandi lungnaháþrýstings (≥ 24 klst.) eða afturför með tilliti til lungnaháþrýsting (lakari WHO starfshæfnisflokkur og lækkun 6MWD $\geq 15\%$ bæði tilvikin eiga sér stað samtímis eða á mismunandi tímum). Gagnasöfnun fyrir klíníska versnun og dauðsfall var þangað til síðasti sjúklingurinn lauk heimsókn í viku 24 (lokadagsetning gagnasöfnunar; miðgildi útsetningar 33,6 vikur).

Í viku 24 sýndu 38,9% sjúklinga sem fengu sotatercept framfarir sem ná til margra þátta (MCI) og 10,1% í lyfleysuhópnum ($p < 0,001$). Miðgildi meðferðarmunar á viðnámi í lungnaslagæð hjá sotatercept- og lyfleysuhópnum var -234,6 dyn*sek./cm⁵ (95% CI: -288,4, -180,8; $p < 0,001$). Miðgildi meðferðarmunar á NT-proBNP hjá sotatercept- og lyfleysuhópnum var -441,6 pg/ml (95% CI: -573,54, -309,61; $p < 0,001$). Framfarir með tilliti til starfshæfnisflokks miðað við upphaf urðu hjá 29% sjúklinga í sotatercept hópnum og 13,8% í lyfleysuhópnum ($p < 0,001$).

Dauðsföll eða klínísk versnun minnkaði um 82% (HR 0,182, 95% CI: 0,075; 0,441; $p < 0,001$) við meðferð með sotatercepti samanborið við lyfleysu (sjá töflu 4). Áhrif meðferðar með sotatercept samanborið við lyfleysu hófst við viku 10 og hélt áfram út rannsóknina.

Tafla 4: Dauðsfall eða klínísk versnun í STELLAR

	Sotatercept (N = 163)	Lyfleysa (N = 160)
Heildarfjöldi einstaklinga sem létust eða voru með minnst eitt tilvik klínískrar versnunar, n (%)	7 (4,3)	29 (18,1)
Mat á dauðsfalli eða fyrsta tilviki klínískrar versnunar*, n (%)		
Dauðsfall	2 (1,2)	6 (3,8)
Skráning á versnun í tengslum við lungna og/eða hjartaígræðslu	1 (0,6)	1 (0,6)
Nauðsyn gáttaskilarofsaðgerðar	0 (0,0)	0 (0,0)
Sjúkrahússinnlagn vegna lungnaháprýstings (≥ 24 klst.)	0 (0,0)	8 (5,0)
Versnun lungnaháprýstings [†]	4 (2,5)	15 (9,4)

* Einstaklingur getur verið með meira en eitt mat skráð fyrir fyrsta tilvik klínískrar versnunar. Meira en eitt mat var skráð fyrir fyrsta tilvik klínískrar versnunar hjá 2 þátttakendum sem fengu lyfleysu og engum sem fékk sotatercept. Þessi skilgreining útilokaði þáttinn „nauðsyn þess að hefja björgunarmeðferð með samþykki bakgrunnsmeðferð við lungnaháprýstingi eða nauðsyn þess að auka skammt prostacyclin innrennslis um 10% eða meira“.

[†] Versnun við meðferð á lungnaháprýstingi er skilgreind samkvæmt eftirfarandi tilvikum hvenær sem þau verða, jafnvel þótt þau hefjist á mismunandi tímum, samanborið við upphafsgildi: (a) versnandi WHO starfshæfnisflokkur (II til III, III til IV, II til IV o.s.frv.); og (b) lækun 6MWD um $\geq 15\%$ (staðfest með tveimur 6MWT prófum með minnst 4 klst. millibili en ekki lengra en eins vikna millibili).

N = fjöldi þátttakenda (heildarþýði); n = fjöldi þátttakenda innan mengisins. Hlutfall er reiknað sem (n/N)*100.

ZENITH

Verkun sotatercepts var metin hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaháprýsting í WHO starfshæfnisflokk III eða IV í mikilli dánarhættu í ZENITH rannsókninni. ZENITH var tvíblind, fjölsetra klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu og samhliða hópum þar sem 172 sjúklingum var slembiráðað 1:1 til að fá sotatercept (upphafsskammtur 0,3 mg/kg aukinn í markskammt 0,7 mg/kg) (n = 86) eða lyfleysu (n = 86) með gjöf undir húð einu sinni á 3 vikna fresti. Sjúklingar án tilviks sem var hluti af samsetta aðalendapunktinum voru áfram í tvíblinda hluta meðferðarinnar með samanburði við lyfleysu en sjúklingar sem þurftu á sjúkrahússinnlagn að halda vegna versnunar lungnaháprýstings í ≥ 24 klst. máttu taka þátt í opnu, langtíma eftirfylgnirannsókninni SOTERIA.

Þátttakendur í ZENITH rannsókninni voru fullorðnir og miðgildi aldurs var 57,5 ár (á bilinu: 18 til 75 ára) þar sem 29,1% voru ≥ 65 ára; 86,6% þátttakenda voru hvítir og 87,8% voru ekki af rómönskum uppruna og 76,7% voru konur. Orsakir lungnaháprýstings sem voru rannsakaðar voru sjálfvakinn lungnaháprýstingur (50,0%), lungnaháprýstingur í tengslum við bandvefssjúkdóma (27,9%), arfgengur lungnaháprýstingur (10,5%), lungnaháprýstingur af völdum lyfja eða eitrefna (6,4%) og lungnaháprýstingur í tengslum við leiðrétt meðfætt milliflæði (5,2%). Meðaltími frá greiningu lungnaháprýstings fram að skimun var 7,68 ár. Þátttakendur fengu annaðhvort þrílyfja (72,1%) eða tvílyfja (27,9%) bakgrunnsmeðferð við lungnaháprýstingi og 59,3% fékk prostacyclin innrennslis. Hlutfall þátttakenda í WHO starfshæfnisflokk III var 74,4% og í WHO starfshæfnisflokk IV var 25,6%. REVEAL Lite 2 stig fyrir áhættu voru <9 hjá 2,3% þátttakenda, 9 til 10 hjá 67,4% þátttakenda og ≥ 11 hjá 30,2% þátttakenda. Sjúklingar með lungnaháprýsting í tengslum við HIV, lungnaháprýsting í tengslum við portæðarháprýsting, teppusjúkdóm í lungnabláæðum eða blóðæðaæxlager í háræðum lungna eða greinileg merki uppruna í háræðum og/eða bláæðum voru útilokaðir frá ZENITH rannsókninni.

Aðalverkunarendapunktur var tími fram að fyrsta tilviki dauðsfalls af hvaða orsök sem er, lungnaígræðslu eða sjúkrahússinnlagnar vegna versnunar lungnaháprýstings í ≥ 24 klst. Meðferð með sotatercepti leiddi til 76% lækkunar (HR: 0,24; 95% CI: 0,13; 0,43; $p < 0,0001$) á tíðni fyrsta tilviks samsetta aðalendapunktsins (sjá töflu 5). Við lok gagnasöfnunar komu tilvik samsetta aðalendapunktsins fram hjá færri þátttakendum í hópnum sem fékk sotatercept (15 (17,4%)) en í hópnum sem fékk lyfleysu (47 (54,7%)).

Miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki var 9,6 mánuðir (95% CI: 6,2; 14,8) í hópnum sem fékk lyfleysu. Kaplan-Meier gröfin hófu að aðgreinast u.þ.b. í viku 5 og aðgreiningin jókst það sem eftir var

rannsóknarinnar (sjá mynd 1). Samræmi var á meðferðaráhrifum hjá mismunandi undirhópum m.a. með tilliti til aldurs, kyns, undirgerðar lungnaháþrýstings (tengt bandvefssjúkdómum samanborið við ekki tengt bandvefssjúkdómum), WHO starfshæfnisflokks, tvílyfja eða þrílyfja bakgrunnsmeðferðar við upphaf, meðferðar með prostacyclin innrennsli við upphaf, viðnáms í lungnablóðrás við upphaf og eGFR við upphaf.

Tafla 5: Þættir aðalendapunkts í ZENITH

	Sotatercept (N = 86) n (%)	Lyfleysa (N = 86) n (%)	Hættuhlutfall (95% CI) p-gildi^a
Fjöldi (%) þátttakenda með ≥ 1 tilvik aðalendapunkts á meðan ZENITH stóð eða eftir að henni lauk	15 (17,4)	47 (54,7)	0,24 (0,13; 0,43) <0,0001
Fyrsta tilvik samsetta aðalendapunktsins, flokkað eftir þáttum ^b			
Dauðsfall af hvaða orsök sem er ^c	6 (7,0)	3 (3,5)	
Lungnaígræðsla	1 (1,2)	1 (1,2)	
Sjúkrahússinnlögn vegna versnunar lungnaháþrýstings í ≥ 24 klst.	8 (9,3)	43 (50,0)	
Þátttakendur með einhver tilvik þeirra þátta sem samsetti aðalendapunkturinn samanstendur af ^d			
Dauðsfall af hvaða orsök sem er ^{c,e}	7 (8,1)	13 (15,1)	
Lungnaígræðsla	1 (1,2)	6 (7,0)	
Sjúkrahússinnlögn vegna versnunar lungnaháþrýstings í ≥ 24 klst.	8 (9,3)	43 (50,0)	

^a Greining á samsetta aðalendapunktinum tekur til fyrsta tilfellis staðfests sjúkdóms- og dánartilviks fram að lokadagsetningu gagnasöfnunar. Öll dauðsföll sem áttu sér stað fyrir lokadagsetningu gagnasöfnunar eru talin með, óháð skilgreiningu og hvort þau áttu sér stað á meðan ZENITH stóð eða eftir að henni lauk.

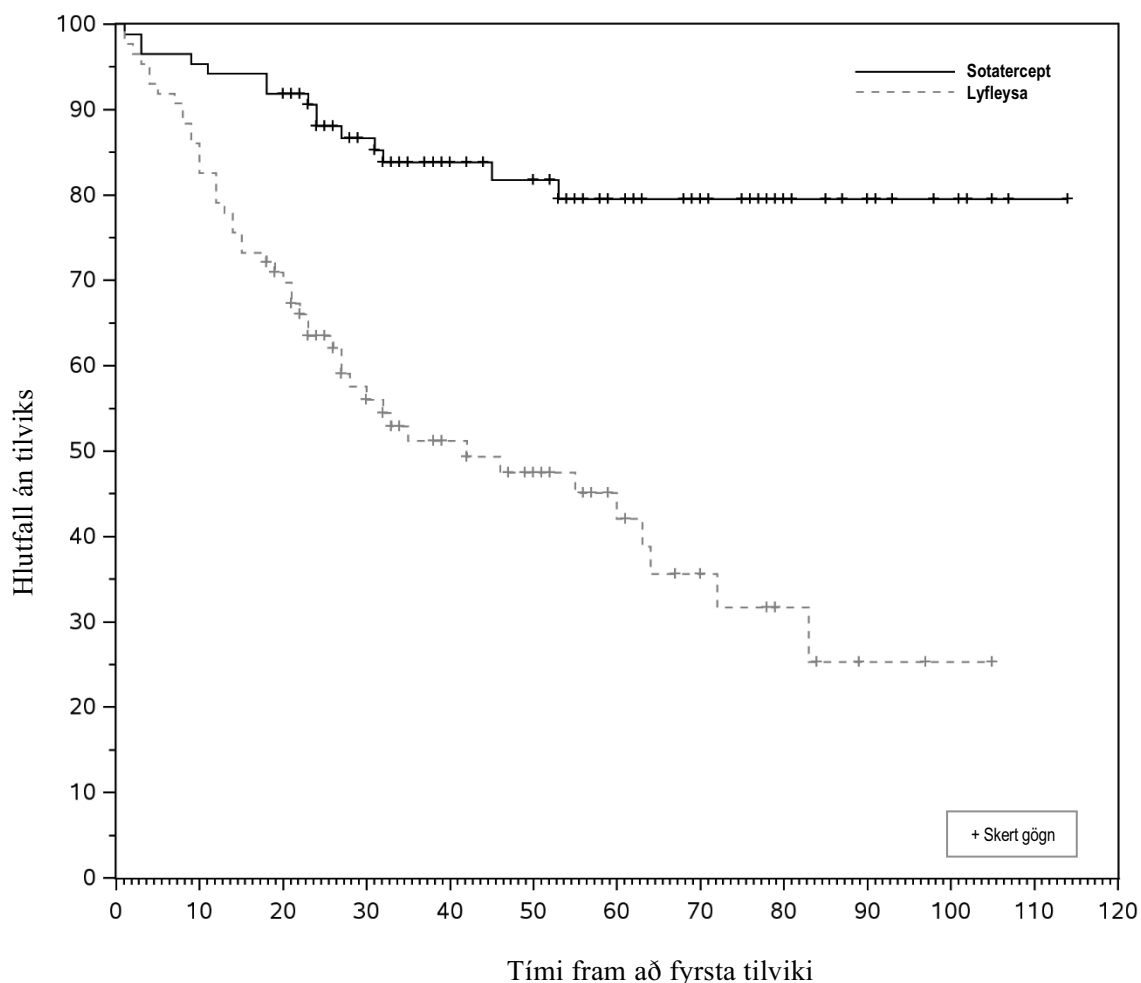
^b Þátttakendur sem fengu >1 þátt töldust einungis með fram að þeim þætti sem kom fyrst fram.

^c Nær til allra dauðsfalla fram að lokadagsetningu gagnasöfnunar, fyrir utan þau sem áttu sér stað eftir lungnaígræðslu eða þátttöku í SOTERIA.

^d Sýnir hvern þátt samsetta aðalendapunktsins sem sjálfstæða niðurstöðu. Þátttakandi telst með í fleiri en einni röð ef fleira en eitt tilvik sem uppfylltu skilgreiningu aðalendapunktsins komu fram.

^e Jafngildir fyrsta aukaendapunkti ZENITH.

Mynd 1: Kaplan-Meier graf fyrir tíma fram að fyrsta tilviki dauðsfalls af hvaða orsök sem er, lungnaígræðsu eða sjúkrahúsinnlagnar vegna versunar lungnaháþrýstings í ≥ 24 klst. í ZENITH



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

n=fjöldi þátttakenda í hættu

Byggt á niðurstöðum fyrir aðalendapunktinn var rannsókninni hætt í kjölfar hagstæðrar niðurstöðu varðandi verkun í milligreiningunni. Aðalgreining fyrsta aukaendapunktsins með stigskiptu prófunaraðferðinni, sem var heildarlífur, tók til allra dauðsfalla fram að lokadagsetningu gagnasöfnunar, fyrir utan þau sem áttu sér stað eftir lungnaígræðslu eða þátttöku í langtímaeftirfylgnirannsókn (sjá töflu 5). Punktmat fyrir áhættuhlutfall fyrir heildarlífur var hagstæðara fyrir hópinn sem fékk meðferð með sotatercepti en fyrir hópinn sem fékk lyfleysu (HR: 0,42; 95% CI: 0,17; 1,07; $p = 0,0313$) en ekki var farið yfir mörk fyrir tölfræðilegt marktæki í milligreiningunni ($p < 0,0021$).

Aðrir aukaendapunktur voru framfarir varðandi lífur án ígræðslu, NT-proBNP, meðalþrýstingur í lungnaslagæð, viðnám í lungnablóðrás, vegalengd sem gengin er á 6 mínútum (6MWD), afköst hjartans og WHO starfshæfnisflokkur.

Punktmat fyrir lífur án ígræðslu var hagstæðara fyrir hópinn sem fékk sotatercept en fyrir hópinn sem fékk lyfleysu (HR: 0,34; 95% CI: 0,15; 0,78). Í viku 24 var miðgildi meðferðarmunar á NT-proBNP hjá sotatercept- og lyfleysuhópnum -2.339,1 pg/ml (95% CI: (-3.378,7 til -1.299,4). Miðgildi meðferðarmunar á meðalþrýstingi í lungnaslagæð hjá sotatercept- og lyfleysuhópnum var -21,2 mm Hg (95% CI: -27,8 til -14,6). Miðgildi meðferðarmunar á viðnámi í lungnablóðrás hjá sotatercept- og lyfleysuhópnum var -339,6 dyn*sek./cm⁵ (95% CI: -511,1 til -168,1). Miðgildi meðferðarmunar á 6MWD hjá sotatercept- og lyfleysuhópnum var 63,0 m (95% CI: 23,2 til 102,7).

Miðgildi meðferðarmunar fyrir afköst hjartans hjá sotatercept- og lyfleysuhópnum var 0,5 l/mín. (95% CI: -0,2 til 1,2). Framfarir með tilliti til WHO starfshæfnisflokks miðað við upphaf urðu hjá 55,8% sjúklinga í hópnum sem fékk sotatercept og 27,9% í hópnum sem fékk lyfleysu.

HYPERION

Verkun sotatercepts hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreindan lungnaháprýsting (af WHO starfshæfnisflokki II eða III, greining gerð innan 12 mánaða fyrir skimun) með miðlungsmikla eða mikla hættu á sjúkdómsversnun var metin í HYPERION. HYPERION var tvíblind, klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var á heimsvísu þar sem 320 sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá sotatercept (upphafsskammtur 0,3 mg/kg aukinn í markskammt 0,7 mg/kg) (n = 160) eða lyfleysu (n = 160) með gjöf undir húð einu sinni á 3 vikna fresti. HYPERION rannsóknin var stöðvuð snemma vegna jákvæðra niðurstaðna úr milligreiningu ZENITH rannsóknarinnar og endurskoðunar samanlagðra gagna úr sotatercept rannsóknaráætluninni.

Þátttakendur í rannsókninni voru fullorðnir og miðgildi aldurs var 60,0 ár (á bilinu: 18 til 88 ára) þar sem 40,6% voru ≥65 ára, 86,3% þátttakenda voru hvítir, 76,6% voru ekki af rómönskum uppruna og 72,5% voru konur. Orsakir lungnaháprýstings sem voru rannsakaðar voru sjálfvakinn lungnaháprýstingur (59,4%), lungnaháprýstingur í tengslum við bandvefssjúkdóma (30,3%), arfgengur lungnaháprýstingur (5,9%), lungnaháprýstingur af völdum lyfja eða eiturfna (2,5%) og lungnaháprýstingur í tengslum við einfaldan meðfæddan hjartasjúkdóm eftir lagfæringu á milliflæði (að a.m.k. 1 ári liðnu frá því lagfæring var gerð (1,9%)). Meðaltími frá greiningu lungnaháprýstings var 0,7 ár. Allir þátttakendur fengu annaðhvort tvílyfja (72,2%) eða þrílyfja (27,8%) bakgrunnsmeðferð við lungnaháprýstingi og 16,6% fékk prostacyclin innrennsli. Hlutfall þátttakenda í WHO starfshæfnisflokki II var 21,3% og í WHO starfshæfnisflokki III 78,8%. REVEAL Lite 2 stig fyrir áhættu voru <6 hjá 20,6% þátttakenda, 6 til 7 hjá 50,9% þátttakenda og ≥8 hjá 28,1% þátttakenda. COMPERA 2 stig fyrir áhættu voru lág hjá 1,9% þátttakenda, miðlungsmikil eða lág hjá 64,1% þátttakenda, miðlungsmikil eða há hjá 32,2% þátttakenda, há hjá 1,6% þátttakenda og vantaði hjá 0,3% þátttakenda. Sjúklingar með lungnaháprýsting í tengslum við HIV, lungnaháprýsting í tengslum við portæðarháprýsting, lungnaháprýsting í tengslum við blóðöggðusótt, teppusjúkdóm í lungnabláðum og blóðæðaæxlagar í háráðum lungna voru útilokaðir frá HYPERION rannsókninni.

Aðalverkunarendapunktur var tími fram að klínískri versnun, skilgreindur sem tími fram að dauðsfalli eða fyrsta staðfesta sjúkdómstilvik. Endapunkturinn samanstóð af tilvikum sem náðu yfir dauðsfall af hvaða orsök sem er, óvænta sjúkráðussinnlögn vegna versnunar lungnaháprýstings í ≥24 klst., gáttaskilarofsaðgerð, lungnaígræðslu og styttingu frá upphafsgildi á vegalengd sem gengin er á 6 mínútum (6MWD) ásamt a.m.k. einum af eftirfarandi þáttum: versnun á WHO starfshæfnisflokki, teikn/einkenni aukinnar hægri hjartabilunar eða að nýrri bakgrunnsmeðferð við lungnaháprýstingi var bætt við eða breyting varð á gerð stungulyfs.

Í hópnum sem fékk meðferð með sotatercepti var hættan á að fá fyrsta tilvik klínískrar versnunar 76% lægri samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (HR: 0,24; 95% CI: 0,14; 0,41; p < 0,0001) (sjá töflu 6). Færri þátttakendur í hópnum sem fékk sotatercept (17 (10,6%)) en í hópnum sem fékk lyfleysu (59 (36,9%)) fengu tilvik aðalendapunktsins.

Miðgildi tíma fram að klínískri versnun var 23,0 mánuðir (95% CI: 17,3, NR) hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Kaplan-Meier gröfin sýndu aðgreiningu snemma sem hófst u.þ.b. í viku 5 og jókst aðgreiningin það sem eftir var rannsóknarinnar (sjá mynd 2). Samræmi var á meðferðaráhrifum hjá mismunandi undirhópum: með tilliti til aldurs, kyns, undirgerðar lungnaháprýstings (sjálfvakinn lungnaháprýstingur, lungnaháprýstingur í tengslum við bandvefssjúkdóm), tvílyfja eða þrílyfja bakgrunnsmeðferðar við lungnaháprýstingi, WHO starfshæfnisflokks, meðferðar með prostacyclin innrennsli eða enngar meðferðar með prostacyclin innrennsli, viðnáms í lungnablóðrás, eGFR, REVEAL Lite 2 stiga fyrir áhættu, miðlungsmikilla eða lágra eða miðlungsmikilla eða hárra COMPERA 2 stiga fyrir áhættu.

Tafla 6: Þættir aðalendapunkts í HYPERION

	Sotatercept (N = 160) n (%)	Lyfleysa (N = 160) n (%)	Hættuhlufall (95% CI) p-gildi
Fjöldi (%) þátttakenda með ≥ 1 tilvik aðalendapunkts á meðan HYPERION stóð eða eftir að henni lauk*	17 (10,6)	59 (36,9)	0,24 (0,14; 0,41) <0,0001
Fyrsta tilvik samsetta aðalendapunktsins, flokkað eftir þáttum†			
Dauðsfall af hvaða orsök sem er	7 (4,4)	5 (3,1)	
Óvænt sjúkráhússinnlagn vegna versnunar lungnaháþrýstings í ≥ 24 klst.	2 (1,3)	12 (7,5)	
Gáttaskilarofsaðgerð	0	0	
Lungnaígræðsla	0	0	
Versnun á afköstum við áreynslu vegna lungnaháþrýstings	8 (5,0)	46 (28,8)	
Þátttakendur með einhver tilvik þeirra þátta sem samsetti aðalendapunkturinn samanstendur af‡			
Dauðsfall af hvaða orsök sem er	7 (4,4)	6 (3,8)	
Óvænt sjúkráhússinnlagn vegna versnunar lungnaháþrýstings í ≥ 24 klst.	3 (1,9)	14 (8,8)	
Gáttaskilarofsaðgerð	0	0	
Lungnaígræðsla	0	0	
Versnun á afköstum við áreynslu vegna lungnaháþrýstings§	8 (5,0)	46 (28,8)	

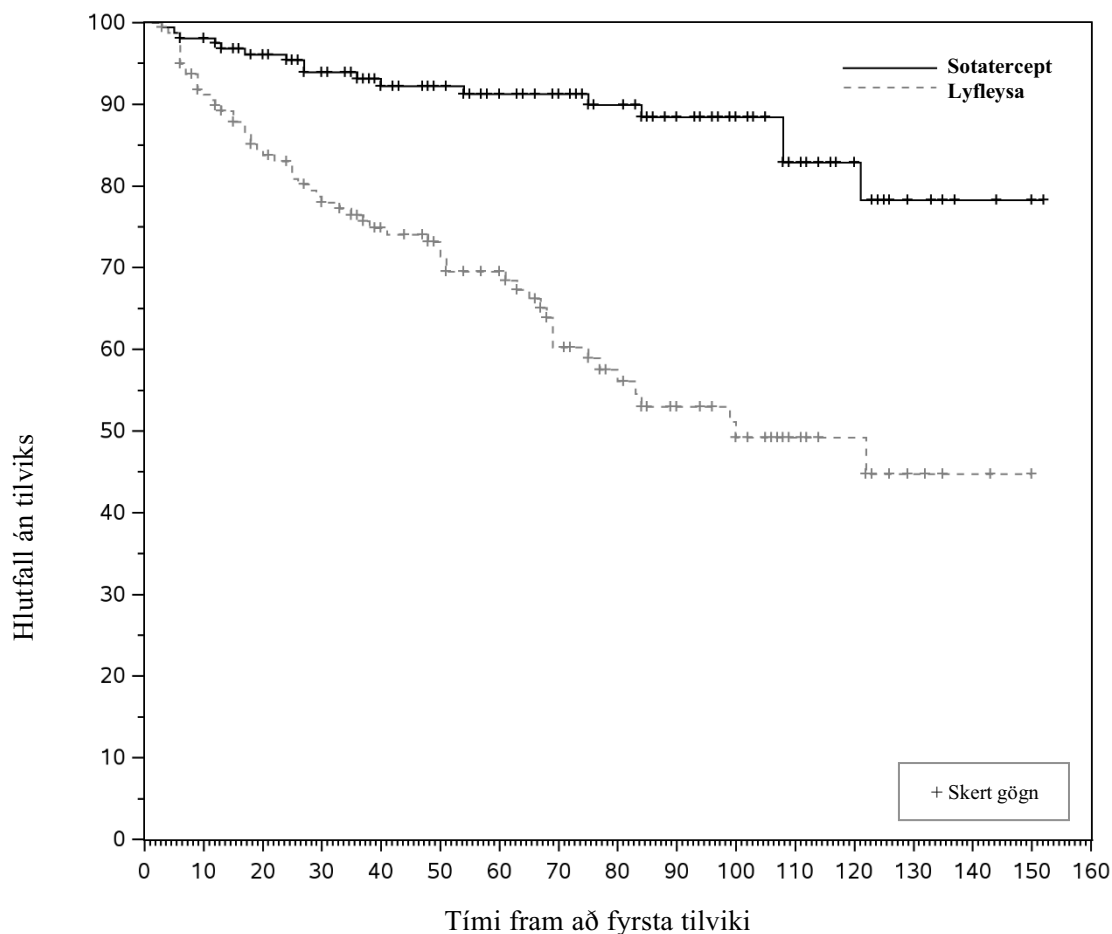
* Greining á samsetta aðalendapunktinum tekur til fyrsta tilfellis staðfests tilviks klínískrar versnunar. Öll dauðsföll eru talin með, óháð skilgreiningu og hvort þau áttu sér stað á meðan HYPERION stóð eða eftir að henni lauk, fyrir utan þau sem áttu sér stað eftir þátttöku í SOTERIA.

† Þátttakendur sem fengu >1 þátt töldust einungis með fram að þeim þætti sem kom fyrst fram. Þátttakendur sem fengu fleiri en einn þátt á sama tíma sem fyrsta tilvik töldust með fyrir hvern fyrsta þátt sem á við.

‡ Sýnir hvern þátt samsetta aðalendapunktsins sem sjálfstæða niðurstöðu. Þátttakandi telst með í fleiri en einni röð ef fleira en eitt tilvik sem uppfylltu skilgreiningu aðalendapunktsins komu fram.

§ Skilgreind sem lækun 6MWD frá meðaltali við skimun á 2 prófum í röð (sem eru gerð með a.m.k. 4 klst. millibili) og a.m.k. 1 af eftirfarandi: versnun á WHO starfshæfniflokki, teikn/einkenni aukinnar hægri hjartabilunar eða að nýrri bakgrunnsmeðferð við lungnaháþrýstingi var bætt við eða henni breytt.

Mynd 2: Kaplan-Meier graf fyrir tíma fram að fyrsta tilviki klínískrar versnunar í HYPERION



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

n = fjöldi þátttakenda í hættu

Aukaendapunktur náðu yfir framfarir með tilliti til fjölþátta framfara, NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide), WHO starfshæfnisflokks og 6MWD.

Fjölþátta framfarir voru mældar með hlutfalli þátttakenda sem tókst að ná öllum eftirfarandi viðmiðum í viku 24 miðað við upphafsgildi: framfarir með tilliti til 6MWD (aukning ≥ 30 m), framfarir með tilliti til NT-proBNP (lækkun NT-proBNP $\geq 30\%$ eða óbreytt gildi/náð gildi NT-proBNP < 300 ng/l) og framfarir með tilliti til WHO starfshæfnisflokks eða óbreytts WHO starfshæfnisflokks II. Fyrir hvern skilgreindan þátt fjölþátta framfara var hlutfall þátttakenda herra í hópnum sem fékk sotatercept samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu. Hlutfall þátttakenda sem náði öllum þremur viðmiðum fjölþátta framfara var marktækt herra í hópnum sem fékk sotatercept (29,4%) en í hópnum sem fékk lyfleysu (14,6%) ($p = 0,003$). Í viku 24 var miðgildi meðferðarmunar á 6MWD hjá sotatercept- og lyfleysuhópnum 21,4 m (95% CI: 4,65; 38,24). Miðgildi meðferðarmunar á NT-proBNP hjá sotatercept- og lyfleysuhópnum var -308,6 pg/ml (95% CI: -434,84; -182,37). Framfarir með tilliti til starfshæfnisflokks miðað við upphaf urðu hjá 55,2% sjúklinga í sotatercept hópnum og 38,9% í lyfleysuhópnum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Winrevair hjá einum eða fleiri undirhópum barna við lungnaháþrýstingi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting, í 2. og 3. stigs rannsóknunum PULSAR, SPECTRA og STELLAR, var margfeldismeðaltal (frávíksstuðull % (CV %) við jafnvægi fyrir AUC 171,3 mÍkróg×d/ml (34,2%) og hámarksþéttni (C_{max}) 9,7 mÍkróg/ml (30%) fyrir 0,7 mg/kg á 3 vikna fresti. AUC og C_{max} fyrir sotatercept eykst í réttu hlutfalli við skammt. Jafnvægi er náð eftir u.þ.b. 15 vikna meðferð. Uppsöfnunarhlutfall AUC fyrir sotatercept var u.þ.b. 2,2. Útsetning fyrir sotatercepti hjá þátttakendum með lungnaháþrýsting í 3. stigs ZENITH rannsókninni var í samræmi við framangreindar upplýsingar.

Frásög

Nýting eftir gjöf undir húð er u.þ.b. 66% byggt á þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum. Miðgildi tíma þar til hámarksþéttni sotatercepts er náð er u.þ.b. 7 dagar (T_{max}) (á bilinu 2 til 8 dagar) eftir nokkra skammta á 4 vikna fresti.

Dreifing

Miðlægt dreifingarrúmmál (CV%) sotatercepts er u.þ.b. 3,6 lítrar (24,7%). Útlægt dreifingarrúmmál (CV%) er u.þ.b. 1,7 lítri (73,3%).

Umbrot

Sotatercept brotnar niður samkvæmt almennu próteinniðurbroti.

Brotthvarf

Úthreinsun sotatercepts er u.þ.b. 0,18 lítrar/dag. Margfeldismeðaltal lokahelmingunartíma (CV%) er u.þ.b. 21 dagur (33,8%).

Sérstakir hópar

Aldur, kyn og uppruni

Enginn klínískt marktækur munur er á lyfjahlvörfum sotatercepts með tilliti til aldurs (18 til 81 árs) kyns eða uppruna (82,9% hvítir, 3,1% þeldökkir, 7,1% asískir og 6,9% annar uppruni).

Líkamsþyngd

Úthreinsun og miðlægt dreifingarrúmmál fyrir sotatercept eykst með aukinni líkamsþyngd. Samræmi er á útsetningu fyrir sotatercepti þegar það er gefið samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun sem tekur mið af líkamsþyngd.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf sotatercepts voru sambærileg hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi (eGFR á bilinu 30 til 89 ml/mín./1,73m²) og þeim sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR ≥90 ml/mín./1,73m²). Verulega skert nýrnastarfsemi (eGFR á bilinu 15 til 30 ml/mín./1,73m², n=3) hafði engin áhrif á lyfjahlvörf sotatercepts. Auk þess eru lyfjahlvörf sotatercepts sambærileg hjá sjúklingum sem eru ekki með lungnaháþrýsting og eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi (eGFR < 15 ml/mín./1,73m²) og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Sotatercept er ekki skilið út með blóðskilun. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun sotatercepts hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting og verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR <30 ml/mín./1,73m²).

Skert lifrastarfsemi

Sotatercept hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting sem eru með skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A til C). Ekki er gert ráð fyrir að skert lifrastarfsemi hafi áhrif á umbrot sotatercepts þar sem sotatercept umbrotnar með sundrun innan frumu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eða stökkbreytandi áhrifum sotatercepts hafa ekki verið gerðar.

Eiturverkun eftir endurtekna skammta

Lengstu rannsóknirnar á eiturverkunum eftir gjöf undir húð voru þrír mánuðir hjá rottum og 9 mánuðir hjá öpum. Hjá rottum voru skaðleg áhrif m.a. kirtilpípu-/eistarýrnun, nýrnahettuteppa/drep og himnu- og fjölgunargauklabólga og millivefsnýrnabólga. Breytingar á nýrum gengu ekki til baka eftir mánaðar batatímabil. Hjá öpum voru breytingarnar m.a. aukning millivefs á mótum barkar og mergs, minnkuð gauklaháræðabyrping, gauklabólga og millivefsnýrnabólga. Breytingar á nýrum hjá öpum gengu til baka að hluta eftir þriggja mánaða batatímabil. Við mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) hjá rottum og öpum var útsetning fyrir sotatercepti ≤ 2 falt meiri en útsetning við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum (MRHD). Annað sem kom fram við mörk klínískrar útsetningar hjá öpum var m.a. ífarandi bólga í lifur, eitlarýrnun milta og ífarandi bólga í æðuflækju.

Eiturverkun á æxlun

Í rannsókn á frjósemi hjá kvenkyns dýrum varð lenging á tímgunarhring, minnkuð tíðni þungana, aukning fangloss fyrir og eftir hreiðrun og fækkun lifandi afkvæma. Við NOAEL endapunkta fyrir frjósemi hjá kvendýrum var útsetning fyrir sotatercepti 2 falt klínískt AUC við MRHD.

Hjá karlkynsdýrum voru engar óafturkræfar vefjafræðilegar breytingar í kirtilpípum, eistum og eistalyppum. Vefjaformfræðilegar breytingar í eistum hjá rottum voru í samræmi við minnkaðan frjósemisstuðul sem snérist við á 13 vikna tímabili sem var án meðferðar. NOAEL fyrir vefjafræðilegar breytingar á eistum var ekki staðfest og NOAEL fyrir starfrænar breytingar á frjósemi hjá karlkyns rottum við altæka útsetningu sem var 2 föld klínísk útsetning við MRHD.

Í rannsóknum á eiturverkunum á fósturvísi-fóstur hjá rottum og kaninum voru áhrifin m.a. fækkun lifandi fóstura og minnkuð fósturþyngd, seinkun beinmyndunar og aukið uppsog og fanglos eftir hreiðrun. Hjá rottum eingöngu voru einnig frábrigði í beinagrind (aukinn fjöldi umframrifbeina og breytingar á fjölda brjóst- eða lendaliða). Við NOAEL hjá rottum var útsetning fyrir sotatercepti 2 föld klínísk útsetning við MRHD og kaninum 0,4 föld.

Í rannsókn hjá rottum á þroska fyrir og eftir fæðingu komu engin skaðleg áhrif fram sem tengjast sotatercepti hjá afkvæmum fyrstu afkomendakynslóðar (F1) mæðra sem fengu lyfjagjöf á meðgöngu við áætlaða útsetningu sem var allt að 2 föld MRHD. Hjá F1 afkvæmum mæðra sem fengu lyfjagjöf á mjólkurgjafartímabili dró úr þyngd afkvæma sem var í samræmi við seinkun kynþroska. NOAEL fyrir vöxt og þroska afkvæma er við altæka útsetningu sem er 0,6 föld klínísk útsetning við MRHD.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stofn

Sítrónusýrueinhýdrat (E330)
Natríumsítrat (E331)
Polýsorbit 80 (E433)
Súkrósi

Leysir

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

4 ár

Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efna-og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 4 klst. við 30°C.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust eða ekki lengur en 4 klst. eftir blöndun.

Ef það er ekki notað tafarlaust er geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Winrevair 45 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn

2 ml hettuglas úr gleri af tegund I innsiglað með brómóbútýl gúmmítappa með pólýmerhúð og álinnsigli með límónugrænu pólýprópýlen smelluloki, sem inniheldur 45 mg af sotatercepti.

Áfyllt sprauta (rörlykja úr gleri af tegund I lokuð með a brómóbútýl gúmmítappa) með 1 ml af leysi.

Winrevair 60 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn

2 ml hettuglas úr gleri af tegund I innsiglað með brómóbútýl gúmmítappa með pólýmerhúð og álinnsigli með vínræðu pólýprópýlen smelluloki, sem inniheldur 60 mg af sotatercepti.

Áfyllt sprauta (rörlykja úr gleri af tegund I lokuð með a brómóbútýl gúmmítappa) með 1,3 ml af leysi.

Winrevair stungulyfsstofn og leysir, lausn er fáanlegt í eftirfarandi pakkningastærðum:

- Sett sem inniheldur 1 hettuglas með 45 mg af stofni, 1 áfyllta sprautu með 1,0 ml af leysi, 1 skammtasprautu með 0,1 ml kvarða, 1 millistykki fyrir hettuglas (13 mm), 1 nál til inndælingar og 4 sprittþurrkur.
- Sett sem inniheldur 2 hettuglös með 45 mg af stofni, 2 áfylltar sprautur með 1,0 ml af leysi, 1 skammtasprautu með 0,1 ml kvarða, 2 millistykki fyrir hettuglas (13 mm), 1 nál til inndælingar og 8 sprittþurrkur.
- Sett sem inniheldur 1 hettuglas með 60 mg af stofni, 1 áfyllta sprautu með 1,3 ml af leysi, 1 skammtasprautu með 0,1 ml kvarða, 1 millistykki fyrir hettuglas (13 mm), 1 nál til inndælingar og 4 sprittþurrkur.
- Sett sem inniheldur 2 hettuglös með 60 mg af stofni, 2 áfylltar sprautur með 1,3 ml af leysi, 1 skammtasprautu með 0,1 ml kvarða, 2 millistykki fyrir hettuglas (13 mm), 1 nál til inndælingar og 8 sprittþurrkur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Val á viðeigandi setti

Ef þyngd sjúklings krefst notkunar tveggja 45 mg eða tveggja 60 mg hettuglasa, á að nota sett sem inniheldur 2 hettuglös í stað tveggja setta með 1 hettuglasi hvort til að draga úr þörf á mörgum inndælingum (sjá kafla 6.5).

Leiðbeiningar um blöndun og lyfjagjöf

Winrevair stungulyfsstofn og leysi, lausn á að blanda fyrir notkun og gefa sem staka inndælingu í samræmi við þyngd sjúklings (sjá kafla 4.2).

Sjá sértakar notkunarleiðbeiningar í bæklingi sem fylgir settinu fyrir lýsingu á undirbúningi og gjöf lyfsins skref fyrir skref. Yfirlit yfir blöndun og gjöf kemur hér á eftir.

Blöndun

- Takið settið úr kæli og bíðið í 15 mínútur til þess að áfyllta sprautan/sprauturnar og lyfið nái stofuhita fyrir undirbúning.
- Skoðið hettuglasið til að vera viss um að lyfið sé ekki komið fram yfir fyrningardagsetningu. Stofninn á að vera hvítur/beinhvítur og getur litið út eins og heil eða brotin kaka.
- Takið lokið af hettuglasinu með stofninum og strjúkið af tappanum með sprittþurrku.
- Festið millistykkið við hettuglasið.
- Skoðið áfylltu sprautuna með tilliti til skemmda eða leka og sæfða vatnið til að tryggja að engar aðskotaagnir séu til staðar.
- Brjótið lokið af áfylltu sprautunni og festið sprautuna við millistykkið á hettuglasinu.
- Sprautið öllu sæfða vatninu með áföstu sprautunni í hettuglasið með stofninum:
 - Áfyllta sprautan sem fylgir 45 mg hettuglasinu inniheldur 1,0 ml af sæðu vatni.
 - Áfyllta sprautan sem fylgir 60 mg hettuglasinu inniheldur 1,3 ml af sæðu vatni.Eftir blöndun fæst skammtur úr 45 mg hettuglasi sem er aðeins allt að 0,9 ml af lyfi og úr 60 mg hettuglasi fæst skammtur sem er aðeins allt að 1,2 ml af lyfi. Endanlegur styrkur eftir blöndun er 50 mg/ml.
- Þyrlið hettuglasinu gætilega til að blanda lyfið. Ekki hrista.
- Látið hettuglasið standa í allt að 3 mínútur til þess að losna við loftbólurnar.
- Skoðið blönduðu lausnina. Þegar hún er alveg blönduð á hún að vera tær til ópallýsandi og litlaus til örlítið brúngul og án kekkja og óblandaðs stofns.
- Losið sprautuna frá millistykkinu og fleygið tömu sprautunni.
- Ef setti með tveimur hettuglösum hefur verið ávísað eru skrefin í þessum kafla endurtekin fyrir undirbúning seinna hettuglassins.
- Notið blönduðu lausnina eins fljótt og hægt er en ekki síðar en 4 klst. eftir blöndun.

Undirbúningur skammtasprautu

- Áður en skammtasprautan er undirbúin á að skoða blönduðu lausnina. Blandaða lausnin á að vera tær til ópallýsandi og litlaus til örlítið brúngul og án kekkja og óblandaðs stofns.
- Þurrkið millistykkið með sprittþurrku.
- Takið skammtasprautuna úr pakkningunni og festið sprautuna á millistykkið á hettuglasinu.
- Hvolfið sprautunni og hettuglasinu og dragið upp viðeigandi magn miðað við þyngd sjúklings til inndælingar.
 - Ef tvö hettuglös eru nauðsynleg fyrir skammtinn á að draga allt innihald fyrra hettuglassins upp og flytja það rólega í seinna hettuglasið til að tryggja nákvæma

skömmun.

- Hvolfið sprautunni og hettuglasinu og dragið upp nauðsynlegt magn lyfsins.
- Ef nauðsyn krefur á að ýta á stimpilinn til að fjarlægja umfram lyf eða loft úr sprautunni.
- Takið sprautuna af millistykkinu og festið nálina.

Lyfjagjöf

Winrevair á að gefa með einni inndælingu undir húð.

- Veljið stungustað á kvið (a.m.k. 5 cm frá nafla), ofanverðu læri eða upphandlegg og þurrkið með sprittþurrku. Veljið nýjan stað fyrir hverja inndælingu, sem er ekki með örum, viðkvæmur eða marinn.
 - Þegar sjúklingur eða umönnunaraðili gefa lyfið á að þjálfar þá í að gefa lyfið eingöngu með inndælingu í kvið eða ofanvert læri (sjá bæklinginn „**Notkunarleiðbeiningar**“).
- Inndæling er gerð undir húð.
- Fleygið tömu sprautunni. Ekki á að nota sprautuna aftur.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Sjá kafla 4.4 fyrir leiðbeiningar um rekjanleika líffræðilegra lyfja.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. ágúst 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <https://www.serlyfjaskra.is>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Winrevair 45 mg stungulyfsstofn, lausn

Winrevair 60 mg stungulyfsstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Winrevair 45 mg stungulyfsstofn, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 45 mg sotatercept. Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 50 mg sotatercept.

Winrevair 60 mg stungulyfsstofn, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 60 mg sotatercept. Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 50 mg sotatercept.

Sotatercept er raðbrigða einsleit tvenna samrunapróteins sem samanstendur af utanfrumuhneppi manna virkjunarhormónsviðtaka tegund IIA (ActRIIA) tengt við Fc hneppi manna IgG1 sem framleitt er í eggjastokkafrumum í kínverskum hömstrum með erfðatækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn (stungulyfsstofn).

Hvítt eða beinhvítt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Winrevair ásamt annarri meðferð við lungnaháþrýstingi er ætlað til meðferðar á lungnaháþrýstingi hjá fullorðnum sjúklingum í WHO starfshæfnisflokki II, III og IV (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aðeins læknir með reynslu í greiningu og meðferð lungnaháþrýstings á að hefja meðferð með Winrevair og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Winrevair er gefið einu sinni á 3 vikna fresti með einni inndælingu undir húð samkvæmt þyngd sjúklings.

Ráðlagður upphafsskammtur

Athuga á gildi hemóglóbíns og blóðflagnafjölda fyrir fyrsta skammt (sjá kafla 4.4). Ekki má hefja meðferð ef blóðflagnafjöldi er ítrekað $<50 \times 10^9/l$ (sjá kafla 4.3).

Meðferð er hafin með 0,3 mg/kg í stökum skammti (sjá töflu 1).

Tafla 1: Magn inndælingar fyrir skammt sem er 0,3 mg/kg

Þyngd sjúklings (kg)	Magn til inndælingar (ml)*	Tegund pakkningar
30,0 – 40,8	0,2	Pakkning með 1 x 45 mg hettuglasi
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	Pakkning með 1 x 60 mg hettuglasi
157,5 – 174,1	1,0	
174,2 – 180,0	1,1	

*Styrkur blandaðrar lausnar til inndælingar er 50 mg/ml (sjá kafla 6.6)

Ráðlagður marksskammtur

Þremur vikum eftir stakan upphafsskammt sem er 0,3 mg/kg, á að auka skammtinn í ráðlagðan marksskammt sem er 0,7 mg/kg eftir staðfestingu á viðunandi gildi hemóglóbíns og blóðflagnafjölda (sjá kafla 4.2 *Breyting á skömmtum vegna hækkunar hemóglóbíns eða fækkunar blóðflagna*). Meðferð á að halda áfram með 0,7 mg/kg á 3 vikna fresti nema ef skammtaaðlögun er nauðsynleg.

Tafla 2: Magn inndælingar fyrir skammt sem er 0,7 mg/kg

Þyngd sjúklings (kg)	Magn til inndælingar (ml)*	Tegund pakkningar
30,0 – 31,7	0,4	Pakkning með 1 x 45 mg hettuglasi
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	Pakkning með 1 x 60 mg hettuglasi
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	Pakkning með 2 x 45 mg hettuglösum
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	Pakkning með 2 x 60 mg hettuglösum
139,0 – 146,0	2,0	
146,1 – 153,2	2,1	
153,3 – 160,3	2,2	
160,4 – 167,4	2,3	
167,5 og yfir	2,4	

*Styrkur blandaðrar lausnar til inndælingar er 50 mg/ml (sjá kafla 6.6)

Breyting á skömmtum vegna hækkunar hemóglóbíns eða fækkunar blóðflagna

Fylgjast á með gildum hemóglóbíns og blóðflagnafjölda við fyrstu 5 skammtana eða lengur ef gildin eru ekki stöðug. Eftir það á að staðfesta gildi hemóglóbíns og blóðflagnafjölda á 3 til 6 mánaða fresti og aðlaga skammt ef nauðsyn krefur (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Meðferð á að fresta í 3 vikur (þ.e. einum skammti er frestað) ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram:

- hækkun hemóglóbíns $>1,24$ mmól/l (2 g/dl) frá fyrra skammti og er meiri en efri mörk eðlilegra gilda,
- hækkun hemóglóbíns $>2,48$ mmól/l (4 g/dl) frá upphafsgildi,
- hækkun hemóglóbíns $>1,24$ mmól/l (2 g/dl) yfir efri mörkum eðlilegra gilda,
- fækkun blóðflagna $<50 \times 10^9$ /l.

Athuga á gildi hemóglóbíns og blóðflagnafjölda áður en meðferð er hafin að nýju.

Ef meðferð er frestað um >9 vikur á að hefja hana á ný með 0,3 mg/kg og auka á skammtinn í 0,7 mg/kg eftir staðfestingu á viðunandi gildi hemóglóbíns og blóðflagnafjölda.

Ef meðferð er frestað um >9 vikur vegna þess að blóðflagnafjöldi er ítrekað $<50 \times 10^9$ /l á lækningunni að endurmeta sambandið milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins hjá sjúklingum áður en meðferð er hafin að nýju.

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur gleymist á að gefa hann eins fljótt og mögulegt er. Ef skammturinn sem gleymdist er ekki gefinn innan þriggja daga frá áætlaðri dagsetningu á að aðlaga áætlunina til að viðhalda 3 vikna skammtabili.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta vegna skertrar nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun sotatercepts hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting með verulega skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauksíunarhraði (eGFR) <30 ml/mín./1,73m²).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta vegna skertrar lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A til C). Sotatercept hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Winrevair hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Winrevair er einnota.

Það á að blanda fyrir notkun. Blandaða lyfið er tær til ópallýsandi og litlaus til örlítið brúngul lausn.

Winrevair á að gefa með inndælingu undir húð á kvið (minnst 5 cm frá nafla), upphandlegg eða ofanverðu læri. Ekki á að gefa inndælingu á svæði með örum, þar sem húð er viðkvæm eða marin. Ekki að gefa tvær inndælingar í röð á sama svæði.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um hvernig rétt er staðið að undirbúningi og gjöf Winrevair.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með blóðflagnafjölda sem er ítrekað $<50 \times 10^9/l$ áður en meðferð er hafin.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Rauðkornafjölgun

Hækkun hemóglóbíns hefur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með sotatercepti. Veruleg rauðkornafjölgun getur aukið hættu á blóðsegareki og ofseigjuheilkenni. Gæta á varúðar hjá sjúklingum með rauðkornafjölgun sem eru með aukna hættu á blóðsegareki. Fylgjast á með gildi hemóglóbíns fyrir hvern skammt við fyrstu 5 skammtana eða lengur ef gildi eru óstöðug og á 3 til 6 mánaða fresti eftir það til þess að ákvarða ef nauðsynlegt sé að breyta skammti (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Veruleg blóðflagnafæð

Fækkun blóðflagna kom fram hjá nokkrum sjúklingum sem fengu sotatercept þ.m.t. veruleg blóðflagnafæð (blóðflagnafjöldi $<50 \times 10^9/l$). Blóðflagnafæð kom oftast fram hjá sjúklingum sem fengu einnig prostacyclin innrennsli (7,7% til 24,5%) samanborið við sjúklinga sem fengu ekki prostacyclin innrennsli (0,0% til 3,7%) (sjá kafla 4.8). Veruleg blóðflagnafæð getur aukið hættu á blæðingum. Fylgjast á með fjölda blóðflagna fyrir hvern skammt við fyrstu 5 skammtana eða lengur ef gildi eru óstöðug og á 3 til 6 mánaða fresti eftir það til þess að ákvarða hvort nauðsynlegt sé að breyta skammti (sjá kafla 4.2).

Alvarleg blæðing

Í klínískum rannsóknum kom alvarleg blæðing fram (m.a. frá meltingarvegi, innankúpublæðing) hjá 4,3% til 7,0% sjúklinga meðan á meðferð með sotatercepti stóð (sjá kafla 4.8). Sjúklingar með alvarlegar blæðingar voru líklegri til að vera á bakgrunnsmeðferð með prostacyclinum og/eða segavarnarlyfjum, vera með fækkun blóðflagna eða 65 ára eða eldri. Upplýsa á sjúklinga um öll teikn og einkenni blóðmissis. Læknir á að meta og bregðast við blæðingu eftir því sem við á. Ekki á að gefa sjúklingum sem fá alvarlegar blæðingar sotatercept.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar

Engir þátttakendur í klínískum rannsóknum voru með lungnaháprýsting í tengslum við HIV, lungnaháprýsting í tengslum við portæðarháprýsting, lungnaháprýsting í tengslum við blóðöggðusótt eða teppusjúkdóm í lungnabláðum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 0,20 mg af polýsorbitat 80 í hverjum ml af blandaðri lausn. Polýsorbitat getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Þungunarpróf er ráðlagt hjá konum sem geta orðið þungaðar áður en meðferð er hafin. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 4 mánuði eftir síðasta skammt ef meðferð er hætt (sjá kafla 5.3).

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun sotatercept hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (aukning fangmissis eftir hreiðrun, minnkuð fósturþyngd, og seinkuð beinmyndun) (sjá kafla 5.3).

Winrevair er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort sotatercept/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn.

Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir síðasta skammt meðferðar.

Frjósemi

Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknunum getur sotatercept skert frjósemi hjá kven- og karlkyndýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sotatercept hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í STELLAR, ZENITH eða HYPERION (hæsta tíðnin í rannsóknunum) voru blóðnasir (45,3%), höfuðverkur (26,7%), háræðavíkkun (26,3%), niðurgangur (25,6%), hækkað hemóglóbín (15,1%), blóðflagnafæð (15,1%), sundl (14,7%), bakverkur (14%), útbrot (12,3%), blæðing í meltingarvegi (11,6%) og blæðing úr tannholdi (10,5%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem greint var frá voru blóðflagnafæð (<1,2%), blóðnasir (<1,2%) og sundl (<1,2%).

Algengustu aukaverkanirnar sem urðu til þess að meðferð var hætt voru blóðnasir og háræðavíkkun.

Tafla með aukaverkunum

Öryggi sotatercepts var metið í 3. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu, STELLAR, ZENITH og HYPERION, sem tóku til 163, 86 og 160 sjúklinga með lungnaháþrýsting sem fengu sotatercept, talið upp í sömu röð (sjá kafla 5.1). Miðgildi meðferðarlengdar með sotatercepti var 313 dagar í STELLAR, 434,5 dagar í ZENITH og 442,5 dagar í HYPERION.

Tafla 3 sýnir aukaverkanirnar sem greint var frá með sotatercepti í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og tilkynningum eftir markaðssetningu. Þær eru taldar upp samkvæmt MedDRA líffæraflokkun og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),

sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 3: Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Þvagfærasýkingar
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðflagnafæð ^{1,2} Hækkað hemóglóbín ¹
Taugakerfi	Mjög algengar	Sundl Höfuðverkur
Hjarta	Tíðni ekki þekkt	Vökvasöfnun í gollurshúsi ¹
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Blóðnasir
	Sjaldgæfar	Samveita innan lungna (Intrapulmonary shunt) ³
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur Blæðing úr tannholdi ⁴ Blæðing í meltingarvegi ^{4,5}
	Algengar	Æðavíkkunarsepi í ristli
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Háræðavíkkun ¹ Útbrot
	Algengar	Hörundsroði Vanlitun húðar
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Bakverkur ⁴
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Kláði á stungustað
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Blóðþrýstingshækkun ^{1,6}

¹ Sjá lýsingu á völdum aukaverkunum

² Nær yfir blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna

³ Sjá „Upplýsingar um langtímaöryggi“

⁴ Tíðniflokkun byggir á ZENITH

⁵ Nær yfir blæðingu frá meltingarvegi, blæðingu í efri hluta meltingarvegar, blóðug uppköst, blæðingu í neðri hluta meltingarvegar, blóðhægðir, endaparmsblæðingu, sortusaur og magabólgu með blæðingu

⁶ Nær yfir háþrýsting, aukinn þanbilsþrýsting og hækkaðan blóðþrýsting

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hækkun hemóglóbíns

Í STELLAR var greint frá hækkun hemóglóbíns (hækkað hemóglóbín og blóðkornamergð) hjá 8,6% sjúklinga sem fengu sotatercept. Samkvæmt rannsóknarniðurstöðum kom meðalmikil hækkun hemóglóbíns ($> 1,24$ mmól/l (2 g/dl) yfir efri mörkum eðlilegra gilda) fram hjá 15,3% sjúklinga sem fengu sotatercept.

Í ZENITH var greint frá hækkun hemóglóbíns hjá 15,1% sjúklinga sem fengu sotatercept. Samkvæmt rannsóknarniðurstöðum kom meðalmikil hækkun hemóglóbíns fram hjá 7,1% sjúklinga sem fengu sotatercept.

Í HYPERION var greint frá hækkun hemóglóbíns hjá 11,3% sjúklinga sem fengu sotatercept. Samkvæmt rannsóknarniðurstöðum kom meðalmikil hækkun hemóglóbíns fram hjá 5,7% sjúklinga sem fengu sotatercept.

Ráðin var bót á hækkun hemóglóbíns með því að breyta skömmtum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Blóðflagnafæð

Í STELLAR var greint var frá blóðflagnafæð (blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna) hjá 10,4% sjúklinga sem fengu sotatercept. Veruleg fækkun blóðflagna $< 50 \times 10^9/l$ kom fram hjá 3,1% sjúklinga

sem fengu sotatercept. Blóðflagnafæð kom oftast fram hjá sjúklingum sem fengu prostacyclin innrennsli (21,5%) samanborið við sjúklinga sem fengu ekki prostacyclin innrennsli (3,1%).

Í ZENITH var greint frá blóðflagnafæð hjá 15,1% sjúklinga sem fengu sotatercept. Veruleg fækkun blóðflagna $<50 \times 10^9/l$ kom fram hjá 6,0% sjúklinga sem fengu sotatercept. Eingöngu var tilkynnt um blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem einnig fengu prostacyclin innrennsli (24,5%).

Í HYPERION var greint frá blóðflagnafæð hjá 4,4% sjúklinga sem fengu sotatercept. Ekki kom fram veruleg fækkun blóðflagna $<50 \times 10^9/l$ hjá sjúklingum sem fengu sotatercept. Blóðflagnafæð kom oftast fram hjá sjúklingum sem einnig fengu prostacyclin innrennsli (7,7%) samanborið við sjúklinga sem fengu ekki prostacyclin innrennsli (3,7%).

Ráðin var bót á blóðflagnafæð með því að breyta skömmtum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Háræðavíkkun

Í STELLAR kom háráðavíkkun fram hjá 16,6% sjúklinga sem fengu sotatercept. Miðgildi tíma þar til áhrifin komu fram var 18,6 vikur. Meðferð var hætt vegna háráðavíkkunar hjá 1% í sotatercept hópnum.

Í ZENITH kom háráðavíkkun fram hjá 25,6% sjúklinga sem fengu sotatercept. Miðgildi tíma þar til áhrifin komu fram var 12,8 vikur. Enginn hætti meðferð vegna háráðavíkkunar í sotatercept hópnum.

Í HYPERION kom háráðavíkkun fram hjá 26,3% sjúklinga sem fengu sotatercept. Miðgildi tíma þar til áhrifin komu fram var 19,6 vikur. Meðferð var hætt vegna háráðavíkkunar hjá 0,6% í sotatercept hópnum.

Blóðþrýstingshækkun

Í STELLAR var greint var frá blóðþrýstingshækkun hjá 4,3% sjúklinga sem fengu sotatercept. Hjá sjúklingum sem fengu sotatercept var meðalhækkun slagbilsþrýstings frá upphafsgildi 2,2 mmHg og þanbilsþrýstingur hækkaði um 4,9 mmHg eftir 24 vikur.

Í ZENITH var greint var frá blóðþrýstingshækkun hjá 2,3% sjúklinga sem fengu sotatercept. Hjá sjúklingum sem fengu sotatercept var meðalhækkun slagbilsþrýstings frá upphafsgildi 3,1 mmHg og þanbilsþrýstingur hækkaði um 5,1 mmHg eftir 24 vikur.

Í HYPERION var greint var frá blóðþrýstingshækkun hjá 6,9% sjúklinga sem fengu sotatercept. Hjá sjúklingum sem fengu sotatercept var meðalhækkun slagbilsþrýstings frá upphafsgildi 3,6 mmHg og þanbilsþrýstingur hækkaði um 4,5 mmHg eftir 24 vikur.

Vökvasöfnun í gollurshúsi

Greint hefur verið frá nýjum tilfellum eða versnun vökvasöfnunar í gollurshúsi (þ.m.t. hjartaþröng) hjá sjúklingum sem fengu sotatercept þrátt fyrir batnandi eða stöðugar blóðaflræðilegar mælingar á lungnaháþrýstingi. Greint var frá flestum tilfellunum hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting í tengslum við bandvefssjúkdóm, vökvasöfnun í gollurshúsi sem þegar var til staðar eða hvort tveggja, flestir fengu líka prostacyclín hliðstæður.

Aldraðir

Fyrir utan blæðingar (sáfnheiti klínískt mikilvægra aukaverkana) var enginn munur á öryggi hjá undirhópum <65 ára og ≥ 65 ára.

Í STELLAR voru blæðingar algengari hjá eldri einstaklingum í sotatercept undirhópnum (52% samanborið við 31,9% hjá sjúklingum <65 ára); hins vegar var ekkert athyglisvert ójafnvægi á aldurhópnum með tilliti til ákveðinna blæðingartilvika. Alvarlegar blæðingar komu fram hjá 3,6% sjúklinga <65 ára og hjá 8,0% sjúklinga ≥ 65 ára sem fengu sotatercept.

Í ZENITH voru blæðingar algengari hjá eldri einstaklingum í sotatercept undirhópnum (73,3% samanborið við 60,7% hjá sjúklingum <65 ára). Alvarlegar blæðingar komu fram hjá 3,6% sjúklinga <65 ára og hjá 13,3% sjúklinga ≥65 ára sem fengu sotatercept.

Í HYPERION voru blæðingar algengari hjá eldri einstaklingum í sotatercept undirhópnum (55,9% samanborið við 38% hjá sjúklingum <65 ára). Alvarlegar blæðingar komu fram hjá 2,2% sjúklinga <65 ára og hjá 13,2% sjúklinga ≥65 ára sem fengu sotatercept.

Upplýsingar um langtímaöryggi

Sameinaðar upplýsingar um langtímaöryggi frá 431 sjúklingi sem tók þátt í 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum (PULSAR, SPECTRA og STELLAR) liggja fyrir. Meirihluti þessara sjúklinga hélt áfram í SOTERIA, sem er yfirstandandi opin eftirfylgnirannsókn á langtímaöryggi og -verkun sotatercepts. Meðaltímalengd útsetningar var 173 vikur og var hámarksútsetning 355 vikur. Öryggi var yfirleitt svipað og fram kom í lykilrannsókninni STELLAR. Greint hefur verið frá hægri-vinstri samveitu innan lungna (intrapulmonary shunt) hjá þátttakendum þar sem súrefnisskortur versnaði þrátt fyrir bættar blóðaflfræðilegar mælingar á lungnaháþrýstingi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Hjá einum þátttakanda sem fékk 1 mg/kg af sotatercepti í 1 stigs rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hækkuðu gildi hemóglóbíns í tengslum við háþrýsting með einkennum og gekk til baka við blóðtöku.

Við ofskömmun hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting á að fylgjast náið með hækkun hemóglóbíns og blóðþrýstingi og veita stuðningsmeðferð eftir því sem við á (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ekki er hægt að fjarlægja sotatercept með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blóðþrýstingslækkandi lyf, blóðþrýstingslækkandi lyf við lungnaháþrýstingi. ATC-flokkur: C02KX06.

Verkunarháttur

Sotatercept er hemill á boð virkjunarhormóns (activin) með mikla sértækni gagnvart Activin-A sem er tvenndarglykóprótein sem tilheyrir yfirætt TGF-β (transforming growth factor-β) bindla. Activin-A binst virkjunarhormónaviðtökum tegund IIA (ActRIIA) og stjórnar lykilboðum fyrir bólgu, frumufjölgun, stýrðum frumudauða og vefjasamvægi.

Gildi Activin-A er aukið hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting. Þegar virkjunarhormón binst ActRIIA eflast fjölgunarboð en fækkun verður á BMPRII (bone morphogenetic protein receptor type II) and-frumufjölgunarboðum. Ójafnvægi ActRIIA-BMPRII boða sem liggur að baki útkomu lungnaháþrýstings með tilliti til offjölgunar æðafrumna og veldur meinafræðilegum breytingum á slagæðavegg í lungum þannig að þrenging verður í slagæðinni og viðnám í lungnablóðrás eykst sem leiðir til aukins lungnaslagæðaþrýstings og vanstarfsemi hægri slegils.

Sotatercept samanstendur af einsleitri tvennu virkjunarhormónsviðtaka tegund IIA-Fc (ActRIIA-Fc) raðbrigða samrunapróteins, sem verkar sem bindilgildra sem hreinsar umfram Activin-A og aðra ActRIIA bindla til að hindra boð virkjunarhormóns. Þar af leiðandi kemst aftur jafnvægi á fjölgunarhvetjandi (ActRIIA/Smad2/3-miðlað) og fjölgunarhamlandi (BMPRII/Smad1/5/8-miðlað) boð fyrir tilstilli sotatercepts til að stilla viðkomu æða.

Lyfhrif

Í 2. stigs klínískri rannsókn (PULSAR) var lagt mat á viðnám í lungnablóðrás hjá sjúklingum með lungnaháprýsting eftir 24 vikna meðferð með sotatercepti. Minnkað viðnám í lungnablóðrás miðað við upphafsgildi var marktækt meira í sotatercept hópnum sem fékk 0,7 mg/kg og hópnum sem fékk 0,3 mg/kg, en í lyfleysuhópnum. Lyfleysuaðlagður mismunur minnstu fervika miðað við upphafsgildi var $-269,4 \text{ dyn} \cdot \text{sek./cm}^5$ (95% CI: $-365,8$; $-173,0$) fyrir sotatercept 0,7 mg/kg hópinn og $-151,1 \text{ dyn} \cdot \text{sek./cm}^5$ (95% CI: $-249,6$; $-52,6$) fyrir sotatercept 0,3 mg/kg hópinn.

Í rottulíkönnum fyrir lungnaháprýsting dró sotatercept hliðstæða úr tjáningu bólguhvetjandi vísa í slagæðavegg í lungum, dró úr nýliðun hvítfrumna, hamlaði frumufjölgun í innanþekju og mjúkvef og eflði stýrðan frumudauða í óheilbrigðri æðaskipan. Þessar frumubreytingar tengdust þynnri æðaveggjum, tímabundinni endurmótun slagæðar og hægri slegils, og bættu blóðflæði.

Mótefnamyndun

Mótefni gegn lyfinu greindust hjá 27% sjúklinga í STELLAR, 43% sjúklinga í ZENITH og 40% sjúklinga í HYPERION. Ekkert bendir til áhrifa mótefna gegn lyfinu á lyfjahvörf, verkun eða öryggi.

Verkun og öryggi

STELLAR

Verkun sotatercepts var metin hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaháprýsting í STELLAR lykilrannsókninni. STELLAR var tvíblind, fjölsetra klínísk samburðarrannsókn með lyfleysu og samhliða hópum þar sem 323 sjúklingar með lungnaháprýsting (af WHO starfshæfnisflokki II eða III) var slembiraðað 1:1 og fengu sotatercept (upphafsskammtur 0,3 mg/kg aukinn í markskammt 0,7 mg/kg) (n = 163) eða lyfleysu (n = 160) með gjöf undir húð einu sinni á 3 vikna fresti. Sjúklingar heldu áfram úthlutaðri meðferð á tvíblinda langtíma meðferðartímabilinu þar til allir sjúklingarnir höfðu lokið viku 24.

Þátttakendur í rannsókninni voru fullorðnir og miðgildi aldurs var 48,0 ár (á bilinu: 18 til 82 ár) þar sem 16,7% voru ≥ 65 ára. Miðgildi þyngdar var 68,2 kg (á bilinu: 38,0 til 141,3 kg); 89,2% þátttakenda voru hvítir og 79,3% voru ekki af rómönskum uppruna, og 79,3% voru konur. Algengasta orsök lungnaháprýsting var sjálfvakinn lungnaháprýstingur (58,5%), arfgengur lungnaháprýsting (18,3%), og lungnaháprýstingur í tengslum við bandvefssjúkdóm (14,9%), lungnaháprýstingur í tengslum við einfaldan meðfæddan hjartasjúkdóm eftir lagfæringu á milliflæði (5%) eða lungnaháprýstingur af völdum lyfja eða eiturefna (3,4%). Meðaltími frá greiningu lungnaháprýstings fram að skimun var 8,76 ár.

Flestir þátttakendur fengu annaðhvort þrí- (61,3%) eða tvílyfja (34,7%) bakgrunnsmeðferð við lungnaháprýstingi og meira en þriðjungur (39,9%) fékk prostacyclin innrennsli. Hlutfall þátttakenda í WHO starfshæfnisflokki II var 48,6% og WHO starfshæfnisflokki III var 51,4%. Í STELLAR rannsókninni voru sjúklingar útilokaðir sem voru með lungnaháprýsting í tengslum við HIV, lungnaháprýsting í tengslum við portæðarháprýsting, lungnaháprýsting í tengslum við blóðöggðusótt, og teppusjúkdóm í lungnabláæðum.

Aðalverkunarendapunktur var breyting frá upphafsgildi í viku 24 á vegalengd sem gengin er á 6 mínútum (6MWD). Í sotatercept meðferðarhópnum var miðgildi lyfleysuaðlagðra breytinga á 6MWD frá upphafsgildi í viku 24, 40,8 metrar (95% CI: 27,5; 54,1; $p < 0,001$). Miðgildi lyfleysuaðlagðra breytinga 6MWD í viku 24 var einnig metið hjá undirhópnum Samræmi var á meðferðaráhrifum hjá mismunandi undirhópum m.a. með tilliti til kyns, greiningarhóps fyrir

lungnaháprýsting, bakgrunnsmeðferð við upphaf, meðferð með prostacyclin innrennsli við upphaf, WHO starfshæfnisflokks og viðnáms í lungnablóðrás við upphaf.

Aukaendapunktur náðu yfir framfarir með tilliti til fjölþátta framfara; viðnám í lungnablóðrás, NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide), WHO starfshæfnisflokk, tíma fram að dauðsfalli eða fyrsta tilvik klínískrar versnunar.

Fjölþátta framfarir var fyrirframskilgreindur endapunktur samkvæmt mælingu á hlutfalli sjúklinga sem náðu öllum þremur eftirfarandi viðmiðum í viku 24 miðað við upphafsgildi: framfarir með tilliti til 6MWD (aukning ≥ 30 m), framfarir með tilliti til NT-proBNP (lækkun NT-proBNP $\geq 30\%$ eða óbreytt gildi/náð gildi NT-proBNP < 300 ng/l) og framfarir með tilliti til WHO starfshæfnisflokks eða óbreytts WHO starfshæfnisflokks II.

Framvinda sjúkdóms var mæling á tíma fram að dauðsfalli eða fyrsta tilviki klínískrar versnunar. Klínísk versnun náði yfir skráningu á versnun í tengslum við lungna og/eða hjartaígræðslu, þörf á björgunaraðgerð með viðurkenndri bakgrunnsmeðferð vegna lungnaháprýstings eða nauðsyn þess að auka skammt prostacyclin innrennslis um $\geq 10\%$, nauðsyn gáttaskilgötunar (atrial septostomy), sjúkrahússinnlagn vegna versnandi lungnaháprýstings (≥ 24 klst.) eða afturför með tilliti til lungnaháprýsting (lakari WHO starfshæfnisflokkur og lækkun 6MWD $\geq 15\%$ bæði tilvikin eiga sér stað samtímis eða á mismunandi tímum). Gagnasöfnun fyrir klíniska versnun og dauðsfall var þangað til síðasti sjúklingurinn lauk heimsókn í viku 24 (lokadagsetning gagnasöfnunar; miðgildi útsetningar 33,6 vikur).

Í viku 24 sýndu 38,9% sjúklinga sem fengu sotatercept framfarir sem ná til margra þátta (MCI) og 10,1% í lyfleysuhópnum ($p < 0,001$). Miðgildi meðferðarmunar á viðnámi í lungnaslagæð hjá sotatercept- og lyfleysuhópnum var -234,6 dyn*sek./cm⁵ (95% CI: -288,4, -180,8; $p < 0,001$). Miðgildi meðferðarmunar á NT-proBNP hjá sotatercept- og lyfleysuhópnum var -441,6 pg/ml (95% CI: -573,54, -309,61; $p < 0,001$). Framfarir með tilliti til starfshæfnisflokks miðað við upphaf urðu hjá 29% sjúklinga í sotatercept hópnum og 13,8% í lyfleysuhópnum ($p < 0,001$).

Dauðsföll eða klínísk versnun minnkaði um 82% (HR 0,182, 95% CI: 0,075; 0,441; $p < 0,001$) við meðferð með sotatercepti samanborið við lyfleysu (sjá töflu 4). Áhrif meðferðar með sotatercept samanborið við lyfleysu hófst við viku 10 og hélt áfram út rannsóknina.

Tafla 4: Dauðsfall eða klínísk versnun í STELLAR

	Sotatercept (N = 163)	Lyfleysa (N = 160)
Heildarfjöldi einstaklinga sem létust eða voru með minnst eitt tilvik klínískrar versnunar, n (%)	7 (4,3)	29 (18,1)
Mat á dauðsfalli eða fyrsta tilviki klínískrar versnunar*, n (%)		
Dauðsfall	2 (1,2)	6 (3,8)
Skráning á versnun í tengslum við lungna og/eða hjartaígræðslu	1 (0,6)	1 (0,6)
Nauðsyn gáttaskilarofsáðgerðar	0 (0,0)	0 (0,0)
Sjúkrahússinnlagn vegna lungnaháprýstings (≥ 24 klst.)	0 (0,0)	8 (5,0)
Versnun lungnaháprýstings [†]	4 (2,5)	15 (9,4)

* Einstaklingur getur verið með meira en eitt mat skráð fyrir fyrsta tilvik klínískrar versnunar. Meira en eitt mat var skráð fyrir fyrsta tilvik klínískrar versnunar hjá 2 þátttakendum sem fengu lyfleysu og engum sem fékk sotatercept. Þessi skilgreining útilokaði þáttinn „nauðsyn þess að hefja björgunarmeðferð með samþykki bakgrunnsmeðferð við lungnaháprýstingi eða nauðsyn þess að auka skammt prostacyclin innrennslis um 10% eða meira“.

[†] Versnun við meðferð á lungnaháprýstingi er skilgreind samkvæmt eftirfarandi tilvikum hvenær sem þau verða, jafnvel þótt þau hefjist á mismunandi tímum, samanborið við upphafsgildi: (a) versnandi WHO starfshæfnisflokkur (II til III, III til IV, II til IV o.s.frv.); og (b) lækkun 6MWD um $\geq 15\%$ (staðfest með tveimur 6MWT prófum með minnst 4 klst. millibili en ekki lengra en eins vikna millibili).

N = fjöldi þátttakenda (heildarþýði); n = fjöldi þátttakenda innan mengisins. Hlutfall er reiknað sem (n/N)*100.

ZENITH

Verkun sotatercepts var metin hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaháþrýsting í WHO starfshæfnisflokk III eða IV í mikilli dánarhættu í ZENITH rannsókninni. ZENITH var tvíblind, fjölsetra klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu og samhliða hópum þar sem 172 sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá sotatercept (upphafsskammtur 0,3 mg/kg aukinn í markskammt 0,7 mg/kg) (n = 86) eða lyfleysu (n = 86) með gjöf undir húð einu sinni á 3 vikna fresti. Sjúklingar án tilviks sem var hluti af samsetta aðalendapunktinum voru áfram í tvíblinda hluta meðferðarinnar með samanburði við lyfleysu en sjúklingar sem þurftu á sjúkrahússinnlögn að halda vegna versnunar lungnaháþrýstings í ≥ 24 klst. máttu taka þátt í opnu, langtíma eftirfylgnirannsókninni SOTERIA.

Þátttakendur í ZENITH rannsókninni voru fullorðnir og miðgildi aldurs var 57,5 ár (á bilinu: 18 til 75 ára) þar sem 29,1% voru ≥ 65 ára; 86,6% þátttakenda voru hvítir og 87,8% voru ekki af rómönskum uppruna og 76,7% voru konur. Orsakir lungnaháþrýstings sem voru rannsakaðar voru sjálfvakinn lungnaháþrýstingur (50,0%), lungnaháþrýstingur í tengslum við bandvefssjúkdóma (27,9%), arfgengur lungnaháþrýstingur (10,5%), lungnaháþrýstingur af völdum lyfja eða eitrefna (6,4%) og lungnaháþrýstingur í tengslum við leiðrétt meðfætt milliflæði (5,2%). Meðaltími frá greiningu lungnaháþrýstings fram að skimun var 7,68 ár. Þátttakendur fengu annaðhvort þrílyfja (72,1%) eða tvílyfja (27,9%) bakgrunnsmeðferð við lungnaháþrýsting og 59,3% fékk prostacyclin innrennsli. Hlutfall þátttakenda í WHO starfshæfnisflokk III var 74,4% og í WHO starfshæfnisflokk IV var 25,6%. REVEAL Lite 2 stig fyrir áhættu voru <9 hjá 2,3% þátttakenda, 9 til 10 hjá 67,4% þátttakenda og ≥ 11 hjá 30,2% þátttakenda. Sjúklingar með lungnaháþrýsting í tengslum við HIV, lungnaháþrýsting í tengslum við portæðarháþrýsting, teppusjúkdóm í lungnabláæðum eða blóðæðaæxlager í háðum lungna eða greinileg merki uppruna í háðum og/eða bláæðum voru útilokaðir frá ZENITH rannsókninni.

Aðalverkunarendapunktur var tími fram að fyrsta tilviki dauðsfalls af hvaða orsök sem er, lungnaígræðslu eða sjúkrahússinnlagnar vegna versnunar lungnaháþrýstings í ≥ 24 klst. Meðferð með sotatercepti leiddi til 76% lækkunar (HR: 0,24; 95% CI: 0,13; 0,43; $p < 0,0001$) á tíðni fyrsta tilviks samsetta aðalendapunktsins (sjá töflu 5). Við lok gagnasöfnunar komu tilvik samsetta aðalendapunktsins fram hjá færri þátttakendum í hópnum sem fékk sotatercept (15 (17,4%)) en í hópnum sem fékk lyfleysu (47 (54,7%)).

Miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki var 9,6 mánuðir (95% CI: 6,2; 14,8) í hópnum sem fékk lyfleysu. Kaplan-Meier gröfin hófu að aðgreinast u.þ.b. í viku 5 og aðgreiningin jókst það sem eftir var rannsóknarinnar (sjá mynd 1). Samræmi var á meðferðaráhrifum hjá mismunandi undirhópum m.a. með tilliti til aldurs, kyns, undirgerðar lungnaháþrýstings (tengt bandvefssjúkdómum samanborið við ekki tengt bandvefssjúkdómum), WHO starfshæfnisflokks, tvílyfja eða þrílyfja bakgrunnsmeðferðar við upphaf, meðferðar með prostacyclin innrennsli við upphaf, viðnáms í lungnablóðrás við upphaf og eGFR við upphaf.

Tafla 5: Þættir aðalendapunkts í ZENITH

	Sotatercept (N = 86) n (%)	Lyfleysa (N = 86) n (%)	Hættuhlutfall (95% CI) p-gildi^a
Fjöldi (%) þátttakenda með ≥ 1 tilvik aðalendapunkts á meðan ZENITH stóð eða eftir að henni lauk	15 (17,4)	47 (54,7)	0,24 (0,13; 0,43) $<0,0001$
Fyrsta tilvik samsetta aðalendapunktsins, flokkað eftir þáttum ^b			
Dauðsfall af hvaða orsök sem er ^c	6 (7,0)	3 (3,5)	
Lungnaígræðsla	1 (1,2)	1 (1,2)	
Sjúkrahússinnlögn vegna versnunar lungnaháþrýstings í ≥ 24 klst.	8 (9,3)	43 (50,0)	
Þátttakendur með einhver tilvik þeirra þátta sem samsetti			

aðalendapunkturinn samanstendur af ^d			
Dauðsfall af hvaða orsök sem er ^{c,e}	7 (8,1)	13 (15,1)	
Lungnaígræðsla	1 (1,2)	6 (7,0)	
Sjúkrahússinnlagn vegna versnunar lungnaháþrýstings í ≥ 24 klst.	8 (9,3)	43 (50,0)	

^a Greining á samsetta aðalendapunktinum tekur til fyrsta tilfellis staðfests sjúkdóms- og dánartilviks fram að lokadagsetningu gagnasöfnunar. Öll dauðsföll sem áttu sér stað fyrir lokadagsetningu gagnasöfnunar eru talin með, óháð skilgreiningu og hvort þau áttu sér stað á meðan ZENITH stóð eða eftir að henni lauk.

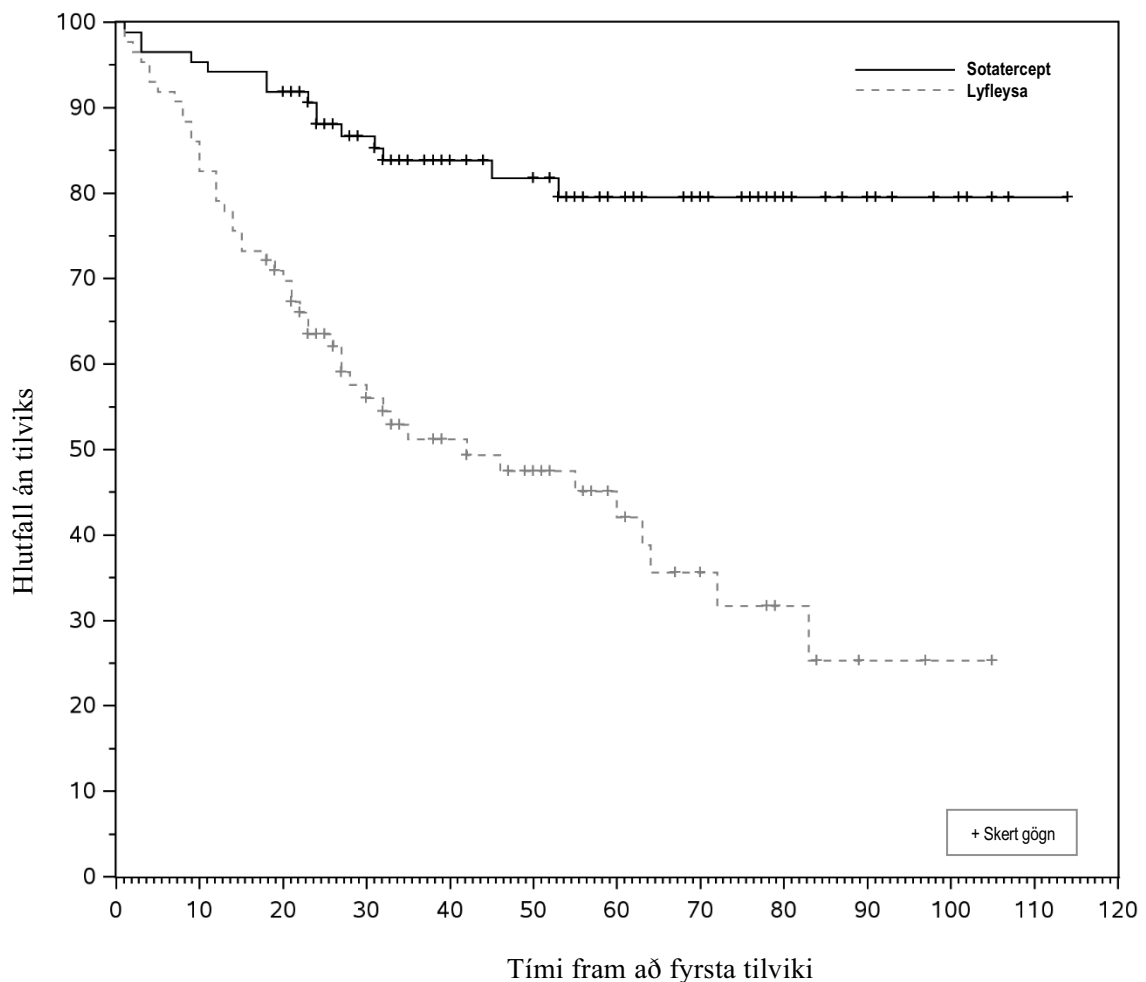
^b Þátttakendur sem fengu >1 þátt töldust einungis með fram að þeim þætti sem kom fyrst fram.

^c Nær til allra dauðsfalla fram að lokadagsetningu gagnasöfnunar, fyrir utan þau sem áttu sér stað eftir lungnaígræðslu eða þátttöku í SOTERIA.

^d Sýnir hvern þátt samsetta aðalendapunktsins sem sjálfstæða niðurstöðu. Þátttakandi telst með í fleiri en einni röð ef fleira en eitt tilvik sem uppfylltu skilgreiningu aðalendapunktsins komu fram.

^e Jafngildir fyrsta aukaendapunkti ZENITH.

Mynd 1: Kaplan-Meier graf fyrir tíma fram að fyrsta tilviki dauðsfalls af hvaða orsök sem er, lungnaígræðsu eða sjúkrahúsinnlagnar vegna versnunar lungnaháþrýstings í ≥ 24 klst. í ZENITH



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

n=fjöldi þátttakenda í hættu

Byggt á niðurstöðum fyrir aðalendapunktinn var rannsókninni hætt í kjölfar hagstæðrar niðurstöðu varðandi verkun í milligreiningunni. Aðalgreining fyrsta aukaendapunktsins með stigskiptu prófunaraðferðinni, sem var heildarlifun, tók til allra dauðsfalla fram að lokadagsetningu gagnasöfnunar, fyrir utan þau sem áttu sér stað eftir lungnaígræðslu eða þátttöku í

langtímaeftirfylgnirannsókn (sjá töflu 5). Punktmat fyrir áhættuhlutfall fyrir heildarlifun var hagstæðara fyrir hópinn sem fékk meðferð með sotatercepti en fyrir hópinn sem fékk lyfleysu (HR: 0,42; 95% CI: 0,17; 1,07; $p = 0,0313$) en ekki var farið yfir mörk fyrir tölfræðilegt marktæki í milligreiningunni ($p < 0,0021$).

Aðrir aukaendapunktur voru framfarir varðandi lifun án ígræðslu, NT-proBNP, meðalþrýstingur í lungnaslagæð, viðnám í lungnablóðrás, vegalengd sem gengin er á 6 mínútum (6MWD), afköst hjartans og WHO starfshæfnisflokkur.

Punktmat fyrir lifun án ígræðslu var hagstæðara fyrir hópinn sem fékk sotatercept en fyrir hópinn sem fékk lyfleysu (HR: 0,34; 95% CI: 0,15; 0,78). Í viku 24 var miðgildi meðferðarmunar á NT-proBNP hjá sotatercept- og lyfleysuhópnum -2.339,1 pg/ml (95% CI: (-3.378,7 til -1.299,4)). Miðgildi meðferðarmunar á meðalþrýstingi í lungnaslagæð hjá sotatercept- og lyfleysuhópnum var -21,2 mm Hg (95% CI: -27,8 til -14,6). Miðgildi meðferðarmunar á viðnámi í lungnablóðrás hjá sotatercept- og lyfleysuhópnum var -339,6 dyn*sek./cm⁵ (95% CI: -511,1 til -168,1). Miðgildi meðferðarmunar á 6MWD hjá sotatercept- og lyfleysuhópnum var 63,0 m (95% CI: 23,2 til 102,7). Miðgildi meðferðarmunar fyrir afköst hjartans hjá sotatercept- og lyfleysuhópnum var 0,5 l/mín. (95% CI: -0,2 til 1,2). Framfarir með tilliti til WHO starfshæfnisflokks miðað við upphaf urðu hjá 55,8% sjúklinga í hópnum sem fékk sotatercept og 27,9% í hópnum sem fékk lyfleysu.

HYPERION

Verkun sotatercepts hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreindan lungnaháþrýsting (af WHO starfshæfnisflokki II eða III, greining gerð innan 12 mánaða fyrir skimun) með miðlungsmikla eða mikla hættu á sjúkdómsversnun var metin í HYPERION. HYPERION var tvíblind, klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var á heimsvísu þar sem 320 sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá sotatercept (upphafsskammtur 0,3 mg/kg aukinn í markskammt 0,7 mg/kg) ($n = 160$) eða lyfleysu ($n = 160$) með gjöf undir húð einu sinni á 3 vikna fresti. HYPERION rannsóknin var stöðvuð snemma vegna jákvæðra niðurstaðna úr milligreiningu ZENITH rannsóknarinnar og endurskoðunar samanlagðra gagna úr sotatercept rannsóknaráætluninni.

Þátttakendur í rannsókninni voru fullorðnir og miðgildi aldurs var 60,0 ár (á bilinu: 18 til 88 ára) þar sem 40,6% voru ≥ 65 ára, 86,3% þátttakenda voru hvítir, 76,6% voru ekki af rómönskum uppruna og 72,5% voru konur. Orsakir lungnaháþrýstings sem voru rannsakaðar voru sjálfvakinn lungnaháþrýstingur (59,4%), lungnaháþrýstingur í tengslum við bandvefssjúkdóma (30,3%), arfgengur lungnaháþrýstingur (5,9%), lungnaháþrýstingur af völdum lyfja eða eiturfna (2,5%) og lungnaháþrýstingur í tengslum við einfaldan meðfæddan hjartasjúkdóm eftir lagfæringu á milliflæði (að a.m.k. 1 ári liðnu frá því lagfæring var gerð (1,9%)). Meðaltími frá greiningu lungnaháþrýstings var 0,7 ár. Allir þátttakendur fengu annaðhvort tvílyfja (72,2%) eða þrílyfja (27,8%) bakgrunnsmeðferð við lungnaháþrýstingi og 16,6% fékk prostacyclin innrennsli. Hlutfall þátttakenda í WHO starfshæfnisflokki II var 21,3% og í WHO starfshæfnisflokki III 78,8%. REVEAL Lite 2 stig fyrir áhættu voru < 6 hjá 20,6% þátttakenda, 6 til 7 hjá 50,9% þátttakenda og ≥ 8 hjá 28,1% þátttakenda. COMPERA 2 stig fyrir áhættu voru lág hjá 1,9% þátttakenda, miðlungsmikil eða lág hjá 64,1% þátttakenda, miðlungsmikil eða há hjá 32,2% þátttakenda, há hjá 1,6% þátttakenda og vantaði hjá 0,3% þátttakenda. Sjúklingar með lungnaháþrýsting í tengslum við HIV, lungnaháþrýsting í tengslum við portæðarháþrýsting, lungnaháþrýsting í tengslum við blóðöğðusótt, teppusjúkdóm í lungnabláæðum og blóðæðaæxlager í háræðum lungna voru útilokaðir frá HYPERION rannsókninni.

Aðalverkunarendapunktur var tími fram að klínískri versnun, skilgreindur sem tími fram að dauðsfalli eða fyrsta staðfesta sjúkdómstilvik. Endapunkturinn samanstóð af tilvikum sem náðu yfir dauðsfall af hvaða orsök sem er, óvænta sjúkrahússinnlögnum vegna versnunar lungnaháþrýstings í ≥ 24 klst., gáttaskilarofsaðgerð, lungnaígræðslu og styttingu frá upphafsgildi á vegalengd sem gengin er á 6 mínútum (6MWD) ásamt a.m.k. einum af eftirfarandi þáttum: versnun á WHO starfshæfnisflokki, teikn/einkenni aukinnar hægri hjartabilunar eða að nýrri bakgrunnsmeðferð við lungnaháþrýstingi var bætt við eða breyting varð á gerð stungulyfs.

Í hópnum sem fékk meðferð með sotatercepti var hættan á að fá fyrsta tilvik klínískrar versnunar 76% lægri samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu (HR: 0,24; 95% CI: 0,14; 0,41; $p < 0,0001$) (sjá

töflu 6). Færri þátttakendur í hópnum sem fékk sotatercept (17 (10,6%)) en í hópnum sem fékk lyfleysu (59 (36,9%)) fengu tilvik aðalendapunktsins.

Miðgildi tíma fram að klínískri versnun var 23,0 mánuðir (95% CI: 17,3, NR) hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Kaplan-Meier grófin sýndu aðgreiningu snemma sem hófst u.þ.b. í viku 5 og jókst aðgreiningin það sem eftir var rannsóknarinnar (sjá mynd 2). Samræmi var á meðferðaráhrifum hjá mismunandi undirhópum: með tilliti til aldurs, kyns, undirgerðar lungnaháþrýstings (sjálfvakinn lungnaháþrýstingur, lungnaháþrýstingur í tengslum við bandvefssjúkdóm), tvílyfja eða þrílyfja bakgrunnsmeðferðar við lungnaháþrýstingi, WHO starfshæfnisflokks, meðferðar með prostacyclin innrennsli eða engrar meðferðar með prostacyclin innrennsli, viðnáms í lungnablóðrás, eGFR, REVEAL Lite 2 stiga fyrir áhættu, miðlungsmikilla eða lágra eða miðlungsmikilla eða hárra COMPERA 2 stiga fyrir áhættu.

Tafla 6: Þættir aðalendapunkts í HYPERION

	Sotatercept (N = 160) n (%)	Lyfleysa (N = 160) n (%)	Hættuhlufall (95% CI) p-gildi
Fjöldi (%) þátttakenda með ≥ 1 tilvik aðalendapunkts á meðan HYPERION stóð eða eftir að henni lauk*	17 (10,6)	59 (36,9)	0,24 (0,14; 0,41) <0,0001
Fyrsta tilvik samsetta aðalendapunktsins, flokkað eftir þáttum†			
Dauðsfall af hvaða orsök sem er	7 (4,4)	5 (3,1)	
Óvænt sjúkrahússinnlög vegna versunar lungnaháþrýstings í ≥ 24 klst.	2 (1,3)	12 (7,5)	
Gáttaskilarofsáðgerð	0	0	
Lungnaígræðsla	0	0	
Versnun á afköstum við áreynslu vegna lungnaháþrýstings	8 (5,0)	46 (28,8)	
Þátttakendur með einhver tilvik þeirra þátta sem samsetti aðalendapunkturinn samanstendur af‡			
Dauðsfall af hvaða orsök sem er	7 (4,4)	6 (3,8)	
Óvænt sjúkrahússinnlög vegna versunar lungnaháþrýstings í ≥ 24 klst.	3 (1,9)	14 (8,8)	
Gáttaskilarofsáðgerð	0	0	
Lungnaígræðsla	0	0	
Versnun á afköstum við áreynslu vegna lungnaháþrýstings§	8 (5,0)	46 (28,8)	

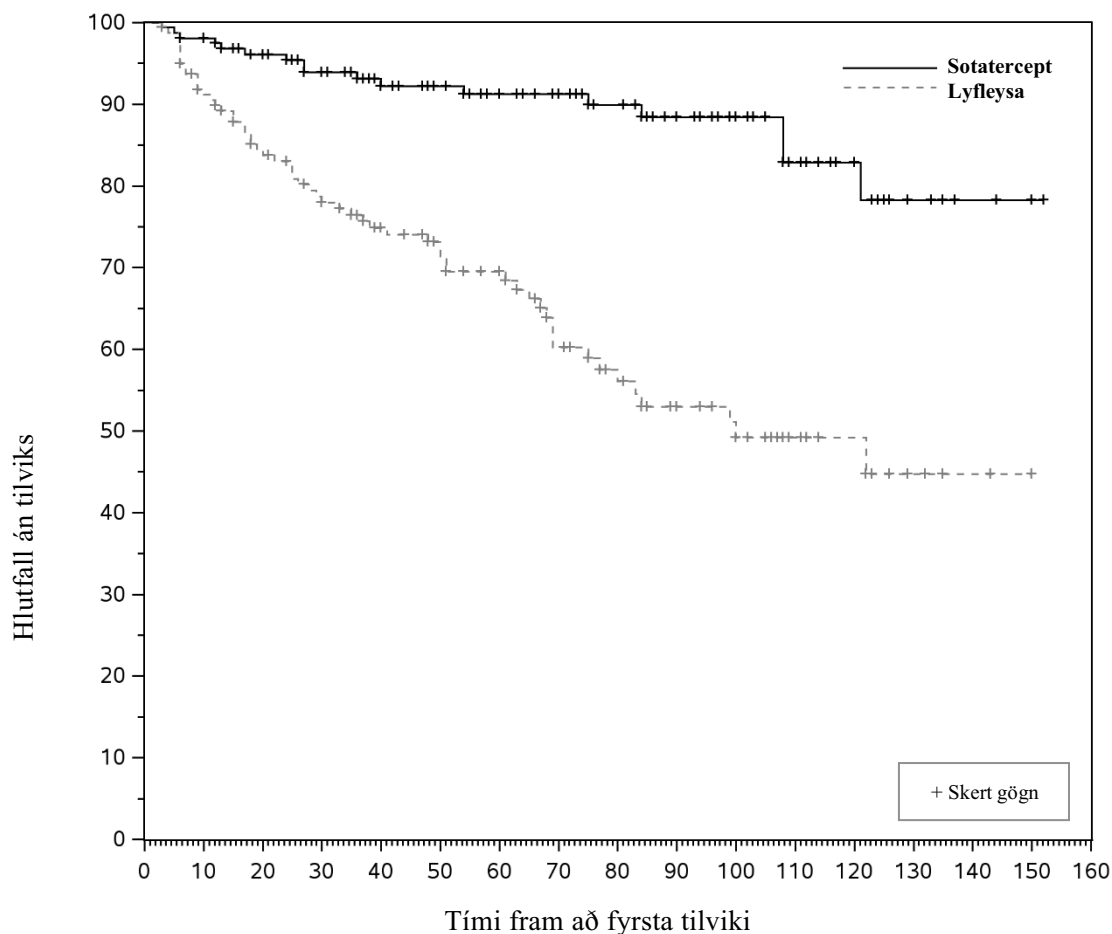
* Greining á samsetta aðalendapunktinum tekur til fyrsta tilfellis staðfests tilviks klínískrar versunar. Öll dauðsföll eru talin með, óháð skilgreiningu og hvort þau áttu sér stað á meðan HYPERION stóð eða eftir að henni lauk, fyrir utan þau sem áttu sér stað eftir þátttöku í SOTERIA.

† Þátttakendur sem fengu >1 þátt töldust einungis með fram að þeim þætti sem kom fyrst fram. Þátttakendur sem fengu fleiri en einn þátt á sama tíma sem fyrsta tilvik töldust með fyrir hvern fyrsta þátt sem á við.

‡ Sýnir hvern þátt samsetta aðalendapunktsins sem sjálfstæða niðurstöðu. Þátttakandi telst með í fleiri en einni röð ef fleira en eitt tilvik sem uppfylltu skilgreiningu aðalendapunktsins komu fram.

§ Skilgreind sem lækun 6MWD frá meðaltali við skimun á 2 prófum í röð (sem eru gerð með a.m.k. 4 klst. millibili) og a.m.k. 1 af eftirfarandi: versnun á WHO starfshæfnisflokki, teikn/einkenni aukinnar hægri hjartabilunar eða að nýrri bakgrunnsmeðferð við lungnaháþrýstingi var bætt við eða henni breytt.

Mynd 2: Kaplan-Meier graf fyrir tíma fram að fyrsta tilviki klínískrar versnunar í HYPERION



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

n = fjöldi þátttakenda í hættu

Aukaendapunktur náðu yfir framfarir með tilliti til fjölþátta framfara, NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide), WHO starfshæfnisflokks og 6MWD.

Fjölþátta framfarir voru mældar með hlutfalli þátttakenda sem tókst að ná öllum eftirfarandi viðmiðum í viku 24 miðað við upphafsgildi: framfarir með tilliti til 6MWD (aukning ≥ 30 m), framfarir með tilliti til NT-proBNP (lækkun NT-proBNP $\geq 30\%$ eða óbreytt gildi/náð gildi NT-proBNP < 300 ng/l) og framfarir með tilliti til WHO starfshæfnisflokks eða óbreytts WHO starfshæfnisflokks II. Fyrir hvern skilgreindan þátt fjölþátta framfara var hlutfall þátttakenda herra í hópnum sem fékk sotatercept samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu. Hlutfall þátttakenda sem náði öllum þremur viðmiðum fjölþátta framfara var marktækt herra í hópnum sem fékk sotatercept (29,4%) en í hópnum sem fékk lyfleysu (14,6%) ($p = 0,003$). Í viku 24 var miðgildi meðferðarmunar á 6MWD hjá sotatercept- og lyfleysuhópnum 21,4 m (95% CI: 4,65; 38,24). Miðgildi meðferðarmunar á NT-proBNP hjá sotatercept- og lyfleysuhópnum var -308,6 pg/ml (95% CI: -434,84; -182,37). Framfarir með tilliti til starfshæfnisflokks miðað við upphaf urðu hjá 55,2% sjúklinga í sotatercept hópnum og 38,9% í lyfleysuhópnum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Winrevair hjá einum eða fleiri undirhópum barna við lungnaháþrýstingi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting, í 2. og 3. stigs rannsóknunum PULSAR, SPECTRA og STELLAR, var margfeldismeðaltal (frávíksstuðull % (CV %) við jafnvægi fyrir AUC 171,3 mÍkróg×d/ml (34,2%) og hámarksþéttni (C_{max}) 9,7 mÍkróg/ml (30%) fyrir 0,7 mg/kg á 3 vikna fresti. AUC og C_{max} fyrir sotatercept eykst í réttu hlutfalli við skammt. Jafnvægi er náð eftir u.þ.b. 15 vikna meðferð. Uppsöfnunarhlutfall AUC fyrir sotatercept var u.þ.b. 2,2. Útsetning fyrir sotatercepti hjá þátttakendum með lungnaháþrýsting í 3. stigs ZENITH rannsókninni var í samræmi við framangreindar upplýsingar.

Frásög

Nýting eftir gjöf undir húð er u.þ.b. 66% byggt á þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum. Miðgildi tíma þar til hámarksþéttni sotatercepts er náð er u.þ.b. 7 dagar (T_{max}) (á bilinu 2 til 8 dagar) eftir nokkra skammta á 4 vikna fresti.

Dreifing

Miðlægt dreifingarrúmmál (CV%) sotatercepts er u.þ.b. 3,6 lítrar (24,7%). Útlægt dreifingarrúmmál (CV%) er u.þ.b. 1,7 lítri (73,3%).

Umbrot

Sotatercept brotnar niður samkvæmt almennu próteinniðurbroti.

Brotthvarf

Úthreinsun sotatercepts er u.þ.b. 0,18 lítrar/dag. Margfeldismeðaltal lokahelmingunartíma (CV%) er u.þ.b. 21 dagur (33,8%).

Sérstakir hópar

Aldur, kyn og uppruni

Enginn klínískt marktækur munur er á lyfjahlvörfum sotatercepts með tilliti til aldurs (18 til 81 árs) kyns eða uppruna (82,9% hvítir, 3,1% þeldökkir, 7,1% asískir og 6,9% annar uppruni).

Líkamsþyngd

Úthreinsun og miðlægt dreifingarrúmmál fyrir sotatercept eykst með aukinni líkamsþyngd. Samræmi er á útsetningu fyrir sotatercepti þegar það er gefið samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun sem tekur mið af líkamsþyngd.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf sotatercepts voru sambærileg hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi (eGFR á bilinu 30 til 89 ml/mín./1,73m²) og þeim sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR ≥90 ml/mín./1,73m²). Verulega skert nýrnastarfsemi (eGFR á bilinu 15 til 30 ml/mín./1,73m², n=3) hafði engin áhrif á lyfjahlvörf sotatercepts. Auk þess eru lyfjahlvörf sotatercepts sambærileg hjá sjúklingum sem eru ekki með lungnaháþrýsting og eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi (eGFR < 15 ml/mín./1,73m²) og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Sotatercept er ekki skilið út með blóðskilun. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun sotatercepts hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting og verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR <30 ml/mín./1,73m²).

Skert lifrastarfsemi

Sotatercept hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting sem eru með skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A til C). Ekki er gert ráð fyrir að skert lifrastarfsemi hafi áhrif á umbrot sotatercepts þar sem sotatercept umbrotnar með sundrun innan frumu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eða stökkbreytandi áhrifum sotatercepts hafa ekki verið gerðar.

Eiturverkun eftir endurtekna skammta

Lengstu rannsóknirnar á eiturverkunum eftir gjöf undir húð voru þrír mánuðir hjá rottum og 9 mánuðir hjá öpum. Hjá rottum voru skaðleg áhrif m.a. kirtilpípu-/eistarýrnun, nýrnahettuteppa/drep og himnu- og fjölgunargauklabólga og millivefsnýrnabólga. Breytingar á nýrum gengu ekki til baka eftir mánaðar batatímabil. Hjá öpum voru breytingarnar m.a. aukning millivefs á mótum barkar og mergs, minnkuð gauklaháræðabyrping, gauklabólga og millivefsnýrnabólga. Breytingar á nýrum hjá öpum gengu til baka að hluta eftir þriggja mánaða batatímabil. Við mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) hjá rottum og öpum var útsetning fyrir sotatercepti ≤ 2 falt meiri en útsetning við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum (MRHD). Annað sem kom fram við mörk klínískrar útsetningar hjá öpum var m.a. ífarandi bólga í lifur, eitlarýrnun milta og ífarandi bólga í æðuflækju.

Eiturverkun á æxlun

Í rannsókn á frjósemi hjá kvenkyns dýrum varð lenging á tímgunarhring, minnkuð tíðni þungana, aukning fangloss fyrir og eftir hreiðrun og fækkun lifandi afkvæma. Við NOAEL endapunkta fyrir frjósemi hjá kvendýrum var útsetning fyrir sotatercepti 2 falt klínískt AUC við MRHD.

Hjá karlkynsdýrum voru engar óafturkræfar vefjafræðilegar breytingar í kirtilpípum, eistum og eistalyppum. Vefjaformfræðilegar breytingar í eistum hjá rottum voru í samræmi við minnkaðan frjósemisstuðul sem snérist við á 13 vikna tímabili sem var án meðferðar. NOAEL fyrir vefjafræðilegar breytingar á eistum var ekki staðfest og NOAEL fyrir starfrænar breytingar á frjósemi hjá karlkyns rottum við altæka útsetningu sem var 2 föld klínísk útsetning við MRHD.

Í rannsóknum á eiturverkunum á fósturvísi-fóstur hjá rottum og kaninum voru áhrifin m.a. fækkun lifandi fóstura og minnkuð fósturþyngd, seinkun beinmyndunar og aukið uppsog og fanglos eftir hreiðrun. Hjá rottum eingöngu voru einnig frábrigði í beinagrind (aukinn fjöldi umframrifbeina og breytingar á fjölda brjóst- eða lendaliða). Við NOAEL hjá rottum var útsetning fyrir sotatercepti 2 föld klínísk útsetning við MRHD og kaninum 0,4 föld.

Í rannsókn hjá rottum á þroska fyrir og eftir fæðingu komu engin skaðleg áhrif fram sem tengjast sotatercepti hjá afkvæmum fyrstu afkomendakynslóðar (F1) mæðra sem fengu lyfjagjöf á meðgöngu við áætlaða útsetningu sem var allt að 2 föld MRHD. Hjá F1 afkvæmum mæðra sem fengu lyfjagjöf á mjólkurgjafartímabili dró úr þyngd afkvæma sem var í samræmi við seinkun kynþroska. NOAEL fyrir vöxt og þroska afkvæma er við altæka útsetningu sem er 0,6 föld klínísk útsetning við MRHD.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stofn

Sítrónusýrueinhýdrat (E330)
Natríumsítrat (E331)
Polýsorbit 80 (E433)
Súkrósi

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

4 ár

Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efna-og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 4 klst. við 30°C.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust eða ekki lengur en 4 klst. eftir blöndun.

Ef það er ekki notað tafarlaust er geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Winrevair 45 mg stungulyfsstofn, lausn

2 ml hettuglas úr gleri af tegund I innsiglað með brómóbútýl gúmmítappa með pólýmer húð og álínnsigli með límónugrænu pólýprópýlen smelluloki, sem inniheldur 45 mg af sotatercepti.

Winrevair 60 mg stungulyfsstofn, lausn

2 ml hettuglas úr gleri af tegund I innsiglað með brómóbútýl gúmmítappa með pólýmer húð og álínnsigli með vínráðu pólýprópýlen smelluloki, sem inniheldur 60 mg af sotatercepti.

Winrevair stungulyfsstofn, lausn er fáanlegt í eftirfarandi pakkningastærðum:

- Pakkningu með 1 hettuglasi með 45 mg af stofni
- Pakkningu með 2 hettuglösum með 45 mg af stofni
- Pakkningu með 1 hettuglasi með 60 mg af stofni
- Pakkningu með 2 hettuglösum með 60 mg af stofni

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Val á viðeigandi pakkningu

Ef þýngd sjúklings krefst notkunar tveggja 45 mg eða tveggja 60 mg hettuglasa, á að nota pakkningu sem inniheldur 2 hettuglös í stað tveggja pakkninga með 1 hettuglasi hvort til að draga úr þörf á mörgum inndælingum (sjá kafla 6.5).

Leiðbeiningar um blöndun og lyfjagjöf

Winrevair stungulyfsstofn, lausn á að blanda fyrir notkun og gefa sem staka inndælingu í samræmi við

þyngd sjúklings (sjá kafla 4.2).

Blöndun

- Takið pakkninguna úr kæli og bíðið í 15 mínútur til þess að lyfið nái stofuhita fyrir undirbúning.
- Skoðið hettuglasið til að vera viss um að lyfið sé ekki komið fram yfir fyrningardagsetningu. Stofninn á að vera hvítur/beinhvítur og getur litið út eins og heil eða brotin kaka.
- Takið lokið af hettuglasinu með stofninum og strjúkið af tappanum með sprittþurrku.
- Blandið innihald hettuglassins með sæfðu vatni:
 - Sprautið 1,0 ml af sæfðu vatni í hvert hettuglas með 45 mg af Winrevair
 - Sprautið 1,3 ml af sæfðu vatni í hvert hettuglas með 60 mg af WinrevairEftir blöndun fæst skammtur úr 45 mg hettuglasi sem er aðeins allt að 0,9 ml af lyfi og úr 60 mg hettuglasi fæst skammtur sem er aðeins allt að 1,2 ml af lyfi. Endanlegur styrkur eftir blöndun er 50 mg/ml.
- Þyrlið hettuglasinu gætilega til að blanda lyfið. Ekki hrista.
- Látið hettuglasið standa í allt að 3 mínútur til þess að losna við loftbólurnar.
- Skoðið blönduðu lausnina. Þegar hún er alveg blönduð á hún að vera tær til ópallýsandi og litlaus til örlítið brúngul og án kekkja og óblandaðs stofns.
- Ef pakkning með tveimur hettuglösum hefur verið ávísað eru skrefin í þessum kafla endurtekin fyrir undirbúning seinna hettuglassins.
- Notið blönduðu lausnina eins fljótt og hægt er, ekki síðar en 4 klst. eftir blöndun.

Lyfjagjöf

Winrevair á að gefa sem staka inndælingu undir húð.

- Áður en skammtasprautan er undirbúin á að skoða blönduðu lausnina. Blandaða lausnin á að vera tær til ópallýsandi og litlaus til örlítið brúngul og án kekkja og óblandaðs stofns.
- Dragið upp viðeigandi skammt til inndælingar úr einu eða tveimur hettuglösum, fer eftir þyngd sjúklingsins.
- Veljið stungustað á kvið (a.m.k. 5 cm frá nafla), ofanverðu læri eða upphandlegg og þurrkið með sprittþurrku. Veljið nýjan stað fyrir hverja inndælingu, sem er ekki með örum, viðkvæmur eða marinn.
- Inndæling er gerð undir húð.
- Fleygið tömu sprautunni. Ekki má nota sprautuna aftur.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Sjá kafla 4.4 fyrir leiðbeiningar um rekjanleika líffræðilegra lyfja.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. ágúst 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <https://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Abbvie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester, MA 01605
Bandaríkin

Samsung Biologics Co. Ltd
300 Songdo Bio-Daero,
Yeonsu-Gu, Incheon, 21987,
Suður-Kórea

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM – YTRI ASKJA –

Sett með einu 45 mg hettuglasi

1. HEITI LYFS

Winrevair 45 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn
sotatercept

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 45 mg sotatercept. Styrkur blandaðrar lausnar er 50 mg/ml og hægt er að draga upp 0,9 ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: sítrónusýrueinhýdrat (E330), natriúmsítrat (E331), polýsorbit 80 (E433), súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas 45 mg (stofn), 1 áfyllt sprauta (leysir), 1 millistykki á hettuglas, 1 skammtasprauta, 1 nál, 4 sprittþurrkur

45 mg



5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn og bæklinginn fyrir notkun.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1850/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Winrevair 45 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

19. ANNAÐ – UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRA SPELDI ÖSKJUNNAR

Efri bakki

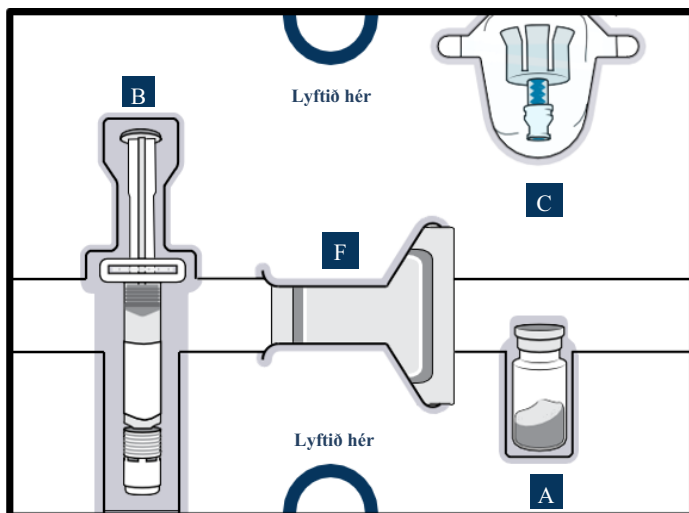
Innihald efri bakkans er fyrir blöndun lyfsins.

A Hettuglas með lyfi

B Áfyllt sprauta (leysir)

C Millistykki á hettuglas

F Sprittþurrkur



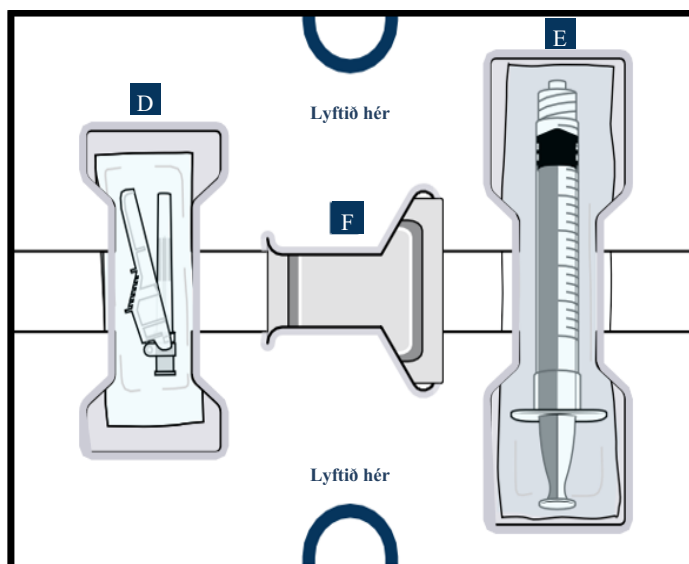
Neðri bakki

Innihald neðri bakkans er fyrir inndælingu lyfsins.

D – Nál

E – Skammtasprauta fyrir inndælingu

F – Sprittþurrkur



Mikilvægt: Ekki nota Winrevair fyrr en heilbrigðisstarfsmaðurinn hefur sýnt þér eða umönnunaraðila hvernig rétt er staðið að undirbúningi og inndælingu lyfsins. Lestu **notkunarleiðbeiningarnar** fyrir notkun Winrevair.

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á EFRI BAKKANUM Í
ÖSKJUNNI**

Sett með einu 45 mg hettuglasi

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

A

B

C

F

Lyftið hér

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á NEÐRI BAKKANUM Í ÖSKJUNNI

Sett með einu 45 mg hettuglasi

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

D

E

F

Lyftið hér

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á MIÐA Á HETTUGLASI

Sett með einu 45 mg hettuglasi

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Winrevair 45 mg stungulyfsstofn
sotatercept
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

45 mg

6. ANNÐ

MSD

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÁFYLLTU SPRAUTUNNI

Sett með einu 45 mg hettuglasi

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Winrevair 45 mg

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNAD

MSD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM – YTRI ASKJA

Sett með tveimur 45 mg hettuglösum

1. HEITI LYFS

Winrevair 45 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn
sotatercept

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 45 mg sotatercept. Styrkur blandaðrar lausnar er 50 mg/ml og hægt er að draga upp 1,8 ml.

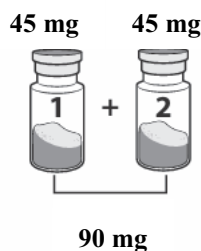
3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: sítrónusýrueinhýdrat (E330), natríumsítrat (E331), polýsorbit 80 (E433), súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

2 hettuglös 45 mg (stofn), 2 áfylltar sprautur (leysir), 2 millistykki á hettuglas, 1 skammtasprauta, 1 nál, 8 sprittþurrkur



5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn og bæklinginn fyrir notkun.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1850/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Winrevair 2 x 45 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

19. ANNAÐ – UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRA SPELDI ÖSKJUNNAR

Efri bakki

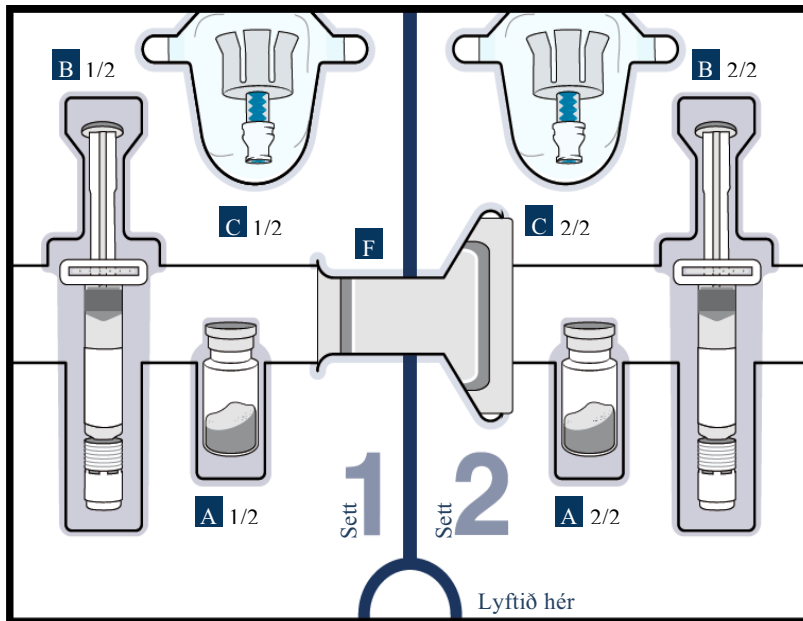
Innihald efri bakkans er fyrir blöndun lyfsins.

A Hettuglas með lyfi

B Áfyllt sprauta (leysir)

C Millistykki á hettuglas

F Sprittþurrkur



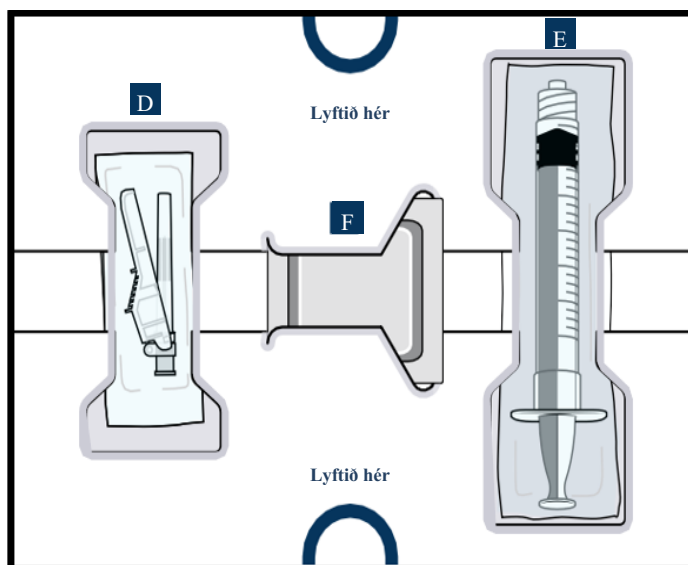
Neðri bakki

Innihald neðri bakkans er fyrir inndælingu lyfsins.

D – Nálg

E – Skammtasprauta fyrir inndælingu

F – Sprittþurrkur



Mikilvægt: Ekki nota Winrevair fyrr en heilbrigðisstarfsmaðurinn hefur sýnt þér eða umönnunaraðila hvernig rétt er staðið að undirbúningi og inndælingu lyfsins. Lestu **notkunarleiðbeiningarnar** fyrir notkun Winrevair.

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á EFRI BAKKANUM Í
ÖSKJUNNI**

Sett með tveimur 45 mg hettuglösum

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

6. ANNAÐ

Sett 1

1/2 A

1/2 B

1/2 C

F

Sett 2

2/2 A

2/2 B

2/2 C

Lyftið hér

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á NEÐRI BAKKANUM Í
ÖSKJUNNI**

Sett með tveimur 45 mg hettuglösum

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

D

E

F

Lyftið hér

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á MIÐA Á HETTUGLASI

Sett með tveimur 45 mg hettuglösum

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Winrevair 45 mg stungulyfsstofn
sotatercept
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

45 mg

6. ANNAÐ

MSD

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á MIÐA Á ÁFYLLTU
SPRAUTUNNI**

Sett með tveimur 45 mg hettuglösum

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Winrevair 45 mg

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

1 ml

6. ANNÐ

MSD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM – YTRI ASKJA

Sett með einu 60 mg hettuglasi

1. HEITI LYFS

Winrevair 60 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn
sotatercept

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 60 mg sotatercept. Styrkur blandaðrar lausnar er 50 mg/ml og hægt er að draga upp 1,2 ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: sítrónusýrueinhýdrat (E330), natriúmsítrat (E331), polýsorbit 80 (E433), súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas 60 mg (stofn), 1 áfyllt sprauta (leysir), 1 millistykki á hettuglas, 1 skammtasprauta, 1 nál, 4 sprittþurrkur

60 mg



5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn og bæklinginn fyrir notkun.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1850/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Winrevair 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

19. ANNAÐ – UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRA SPELDI ÖSKJUNNAR

Efri bakki

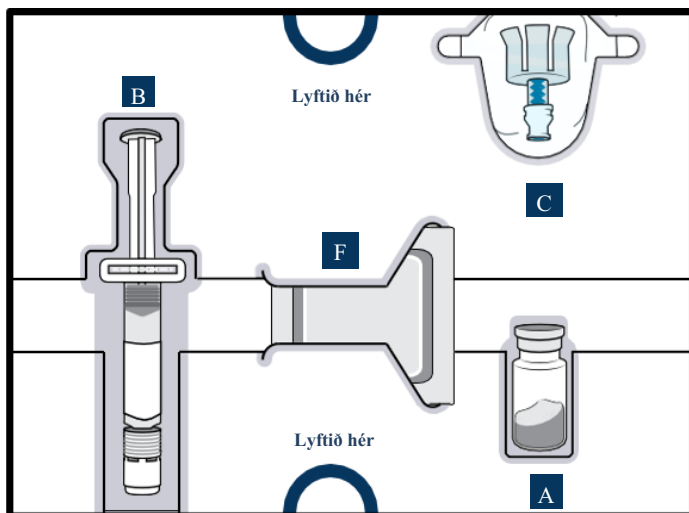
Innihald efri bakkans er fyrir blöndun lyfsins.

A Hettuglas með lyfi

B Áfyllt sprauta (leysir)

C Millistykki á hettuglas

F Sprittþurrkur



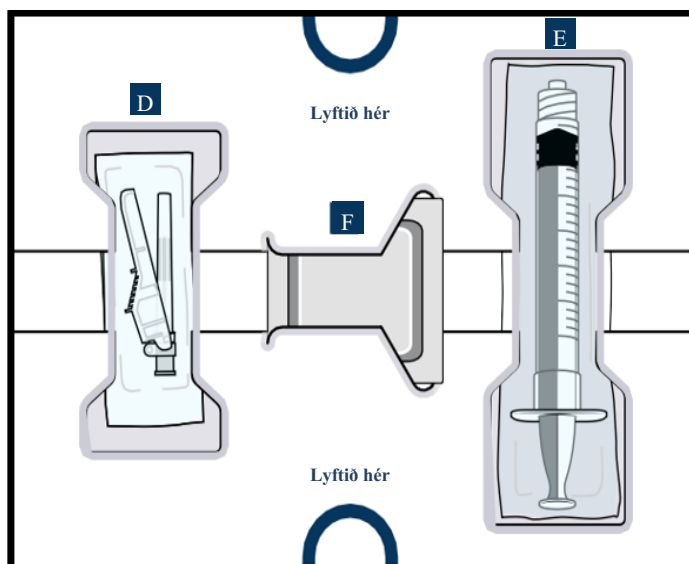
Neðri bakki

Innihald neðri bakkans er fyrir inndælingu lyfsins.

D – Nál

E – Skammtasprauta fyrir inndælingu

F – Sprittþurrkur



Mikilvægt: Ekki nota Winrevair fyrr en heilbrigðisstarfsmaðurinn hefur sýnt þér eða umönnunaraðila hvernig rétt er staðið að undirbúningi og inndælingu lyfsins. Lestu **notkunarleiðbeiningarnar** fyrir notkun Winrevair.

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á EFRI BAKKANUM Í
ÖSKJUNNI**

Sett með einu 60 mg hettuglasi

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

A

B

C

F

Lyftið hér

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á NEÐRI BAKKANUM Í
ÖSKJUNNI**

Sett með einu 60 mg hettuglasi

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI ENINGA

6. ANNAÐ

D

E

F

Lyftið hér

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á MIÐA Á HETTUGLASI

Sett með einu 60 mg hettuglasi

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Winrevair 60 mg stungulyfsstofn
sotatercept
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

60 mg

6. ANNÐ

MSD

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á MIÐA Á ÁFYLLTU SPRAUTUNNI

Sett með einu 60 mg hettuglasi

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Winrevair 60 mg

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

1,3 ml

6. ANNAD

MSD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM – YTRI ASKJA

Sett með tveimur 60 mg hettuglösum

1. HEITI LYFS

Winrevair 60 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn
sotatercept

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 60 mg sotatercept. Styrkur blandaðrar lausnar er 50 mg/ml og hægt er að draga upp 2,4 ml.

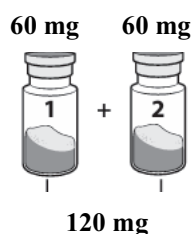
3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: sítrónusýrueinhýdrat (E330), natríumsítrat (E331), polýsorbit 80 (E433), súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

2 hettuglös 60 mg (stofn), 2 áfylltar sprautur (leysir), 2 millistykki á hettuglas, 1 skammtasprauta, 1 nálg, 8 sprittþurrkur



5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn og bæklinginn fyrir notkun.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1850/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Winrevair 2 x 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

19. ANNAD – UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRA SPELDI ÖSKJUNNAR

Efri bakki

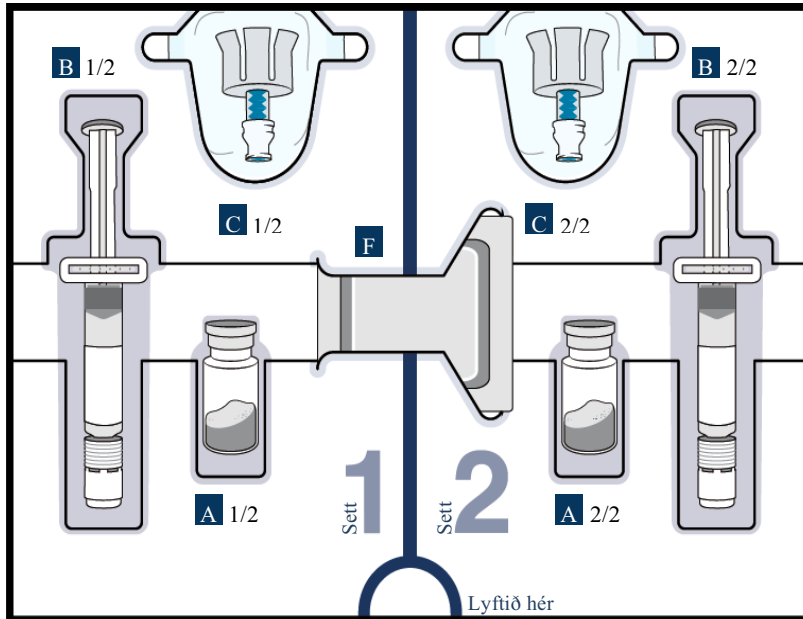
Innihald efri bakkans er fyrir blöndun lyfsins.

A Hettuglas með lyfi

B Áfyllt sprauta (leysir)

C Millistykki á hettuglas

F Sprittþurrkur



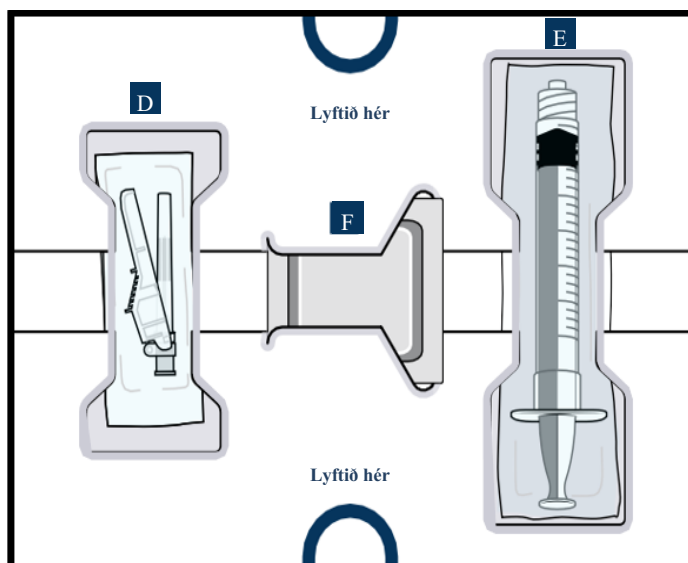
Neðri bakki

Innihald neðri bakkans er fyrir inndælingu lyfsins.

D – Nál

E – Skammtasprauta fyrir inndælingu

F – Sprittþurrkur



Mikilvægt: Ekki nota Winrevair fyrir en heilbrigðisstarfsmaðurinn hefur sýnt þér eða umönnunaraðila hvernig rétt er staðið að undirbúningi og inndælingu lyfsins. Lestu **notkunarleiðbeiningarnar** fyrir notkun Winrevair.

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á EFRI BAKKANUM Í
ÖSKJUNNI**

Sett með tveimur 60 mg hettuglösum

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÐ

Sett 1

1/2 A

1/2 B

1/2 C

F

Sett 2

2/2 A

2/2 B

2/2 C

Lyftið hér

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á NEÐRI BAKKANUM Í
ÖSKJUNNI**

Sett með tveimur 60 mg hettuglösum

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

6. ANNAÐ

D

E

F

Lyftið hér

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á MIÐA Á HETTUGLASI

Sett með tveimur 60 mg hettuglösum

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Winrevair 60 mg stungulyfsstofn
sotatercept
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

60 mg

6. ANNÐ

MSD

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÁFYLLTU SPRAUTUNNI

Sett með tveimur 60 mg hettuglösum

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Winrevair 60 mg

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1,3 ml

6. ANNAD

MSD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM – YTRI ASKJA

Pakkning með einu 45 mg hettuglasi

1. HEITI LYFS

Winrevair 45 mg stungulyfsstofn, lausn
sotatercept

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 45 mg sotatercept. Styrkur blandaðrar lausnar er 50 mg/ml og hægt er að draga upp 0,9 ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: sítrónusýrueinhýdrat (E330), natriúmsítrat (E331), polýsorbit 80 (E433), súkrósi.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn

1 hettuglas 45 mg

45 mg



5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1850/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á MIÐA Á HETTUGLASI**Pakkning með einu 45 mg hettuglasi****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Winrevair 45 mg stungulyfsstofn
sotatercept
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

45 mg

6. ANNAÐ

MSD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM – YTRI ASKJA

Pakkning með tveimur 45 mg hettuglögum

1. HEITI LYFS

Winrevair 45 mg stungulyfsstofn, lausn
sotatercept

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 45 mg sotatercept. Styrkur blandaðrar lausnar er 50 mg/ml og hægt er að draga upp 1,8 ml.

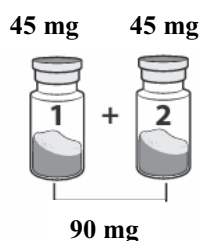
3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: sítrónusýrueinhýdrat (E330), natríumsítrat (E331), polýsorbit 80 (E433), súkrósi.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn

2 hettuglös 45 mg



5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1850/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á MIÐA Á HETTUGLASI**Pakkning með tveimur 45 mg hettuglösum****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Winrevair 45 mg stungulyfsstofn
sotatercept
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

45 mg

6. ANNÐ

MSD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM – YTRI ASKJA

Pakkning með einu 60 mg hettuglasi

1. HEITI LYFS

Winrevair 60 mg stungulyfsstofn, lausn
sotatercept

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 60 mg sotatercept. Styrkur blandaðrar lausnar er 50 mg/ml og hægt er að draga upp 1,2 ml.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: sítrónusýrueinhýdrat (E330), natríumsítrat (E331), polýsorbit 80 (E433), súkrósi

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn

1 hettuglas 60 mg

60 mg



5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1850/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á MIÐA Á HETTUGLASI**Pakkning með einu 60 mg hettuglasi****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Winrevair 60 mg stungulyfsstofn
sotatercept
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

60 mg

6. ANNÐ

MSD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM – YTRI ASKJA

Pakkning með tveimur 60 mg hettuglögum

1. HEITI LYFS

Winrevair 60 mg stungulyfsstofn, lausn
sotatercept

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 60 mg sotatercept. Styrkur blandaðrar lausnar er 50 mg/ml og hægt er að draga upp 2,4 ml.

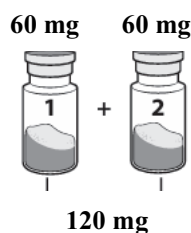
3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: sítrónusýrueinhýdrat (E330), natríumsítrat (E331), polýsorbit 80 (E433), súkrósi

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn

2 hettuglös 60 mg



5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1850/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á MIÐA Á HETTUGLASI**Pakkning með tveimur 60 mg hettuglösum****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Winrevair 60 mg stungulyfsstofn
sotatercept
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

60 mg

6. ANNÐ

MSD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Winrevair 45 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn Winrevair 60 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn sotatercept

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Winrevair og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Winrevair
3. Hvernig nota á Winrevair
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Winrevair
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Winrevair og við hverju það er notað

Winrevair inniheldur virka efnið sotatercept.

Það er notað ásamt öðrum meðferðum við lungnaháþrýstingi hjá **fullorðnum**. Lungnaháþrýstingur er tegund hás blóðþrýstings í lungnaslagæðum. Við lungnaháþrýsting verða þessar æðar þrengri sem gerir það erfiðara að dæla blóði í gegnum þessar æðar og veldur þannig einkennum eins og þreytu, sundli og öndunarerfiðleikum.

Winrevair vinnur á orsökum lungnaháþrýstings sem valda þrengingu æða í lungunum sem auðveldar hjartanu að dæla blóði til lungnanna og hægir á framgangi sjúkdómsins. Lyfið getur dregið úr einkennum lungnaháþrýstings, hjálpað þér að lifa lengur og dregið úr þörf fyrir lungnaígræðslu eða sjúkrahúsinnlögn vegna lungnaháþrýstings.

2. Áður en byrjað er að nota Winrevair

Ekki má nota Winrevair

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir sotatercepti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef fjöldi blóðflagna í blóðinu er ítrekað mjög lágur.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Winrevair getur aukið magn hemóglóbíns í blóði, fækkað blóðflögum í blóði eða aukið hættuna á blæðingu.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Winrevair er notað ef þú ert með:

- **hátt gildi hemóglóbíns í blóði** (prótein í rauðum blóðkornum sem flytur súrefni).

Þetta getur aukið líkur á myndun blóðtappa sem getur stíflað blóðæðar. Læknirinn athugar gildi hemóglóbíns reglulega með blóðþrófum fyrir hvern skammt við fyrstu 5 skammta Winrevair eða lengur ef þörf krefur og reglulega meðan á notkun lyfsins stendur.

- **fækkun blóðflagna í blóði** (blóðfrumur sem stuðla að blóðstorknun).
Þetta getur orðið til þess að mar kemur auðveldlega fram, langvarandi blæðing úr sárum og blóðnasir. Lækninn athugar fjölda blóðflagna reglulega með blóðþrófum fyrir hvern skammt við fyrstu 5 skammta Winrevair eða lengur ef þörf krefur og reglulega meðan á notkun lyfsins stendur. Ef fjöldi blóðflagna í blóði er ítrekað mjög lágur getur verið að læknirinn hefji ekki meðferð.
- **teikn og einkenni alvarlegra blæðinga:**
 - viðvarandi höfuðverkur
 - ógleði
 - slappleiki
 - svartar eða tjörukenndar hægðir
 - blóð í hægðum
 - hárautt blóð við uppköst eða hósta
 - viðvarandi krampi í kvið
 - verulegur bakverkur
 - óeðlilega miklar tíðablæðingar.

Þessi teikn og einkenni alvarlegra blæðinga geta komið fram ef þú tekur Winrevair og auknar líkur eru ef þú tekur Winrevair samhliða ákveðnum lyfjum. Læknirinn upplýsir þig um hvernig þú getur þekkt þessi teikn og einkenni. Þú skalt ræða við lækninn ef eitthvert þessara teikna eða einkenna kemur fram. Alvarlegar blæðingar geta leitt til sjúkrahúsinnlagna, þörf á blóðgjöf eða annarra meðferða og geta verið lífshættulegar.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglingum yngri 18 ára lyfið. Ekki er vitað hvort lyfið sé öruggt og hafi áhrif hjá þeim sem eru yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Winrevair

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga:

Winrevair getur skaðað fóstur.

Lyfið er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu. Læknirinn á að gera þungunarpróf áður en meðferð hefst og þú átt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt af Winrevair. Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi um getnaðarvarnir sem hæfa þér.

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú verður þunguð eða ef þú heldur að þú sért þunguð meðan á notkun lyfsins stendur.

Brjóstagið:

Ekki er þekkt hvort Winrevair skilst út í brjóstamjól. Þú skalt ekki vera með barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt af Winrevair. Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi hvernig best sé að næra barnið.

Frjósemi:

Winrevair getur dregið úr frjósemi hjá konum og körlum.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að lyfið hafi áhrif á hæfni til akstur og notkunar véla.

Winrevair inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Winrevair inniheldur polýsorbit 80

Lyfið inniheldur 0,20 mg af polýsorbit 80 í hverjum ml af blandaðri lausn. Polýsorbit geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Látið lækinn vita ef þú ert með þekkt ofnæmi.

3. Hvernig nota á Winrevair

Notið lyfið alltaf eins og lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Ráðlögð skammtaáætlun er ein inndæling á 3 vikna fresti.

Skammtar

- Skammtur Winrevair fer eftir líkamsþyngd og blóðprófum. Þú munt hefja meðferðina með 0,3 mg/kg skammti sem verður svo aukinn í 0,7 mg/kg.
- Læknirinn segir þér hve mikið Winrevair á að nota og hvenær. Það er mjög mikilvægt að fylgja leiðbeiningum frá lækni.
- Ekki nota Winrevair oft en samkvæmt fyrirmælum læknisins. Ef ekki er ljóst hvenær á að nota Winrevair skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing.

Læknirinn fylgist með skammtinum

- Læknirinn mun taka blóðpróf fyrir hvern skammt við fyrstu 5 skammtana eða lengur ef þörf krefur og reglulega meðan á notkun Winrevair stendur. Það er til þess að læknirinn geti fylgst með þér og fundið sem bestan skammt fyrir þig.
- Læknirinn getur breytt skammtinum, seinkað meðferð eða hætt meðferð eftir því hvernig þú svarar meðferð með Winrevair.

Hvernig á að nota Winrevair

Winrevair er gefið með inndælingu undir húð, eingöngu á þessa inndælingarstaði:

- **kvið**, a.m.k. 5 cm frá nafla, **eða**
- **ofanvert læri**

Athugaðu: Ef læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn gefa inndælinguna geta þau einnig gefið hana í upphandlegg þar sem þau hafa fengið þjálfun í að gefa inndælinguna á réttan hátt.

Áður en byrjað er að nota Winrevair

- Ef læknirinn ákveður að þú eða umönnunaraðilinn getið gefið inndælingu með Winrevair heima átt þú og umönnunaraðilinn að fá þjálfun. Með þjálfuninni er kennt hvernig rétt er staðið að undirbúningi og inndælingu Winrevair. Ekki reyna að gefa Winrevair fyrir en lækinn hefur sýnt hvernig eigi að gera það á réttan hátt.
- Læknirinn segir þér hve mikið Winrevair á að nota og hvenær.
- **Lestu sérstakan bækling „Notkunarleiðbeiningar“** sem fylgir Winrevair.

Ef notaður er minni eða stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar minna eða meira af Winrevair en þú átt að gera skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að nota Winrevair

Ef þú gleymir að nota ávísaðan skammt af Winrevair og innan við 3 dagar eru frá því þú áttir að nota hann, skaltu nota hann tafarlaust og fylgja upprunalegri áætlun fyrir næsta skammt. Ef þú missir af ávísuðum skammti af Winrevair og meira en 3 dagar eru frá því þú áttir að nota hann, þarf að breyta skammtaáætlun, ráðfærðu þig við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota Winrevair

Þú skalt ekki breyta skammtinum eða hætta notkun Winrevair án þess að ræða við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir:

Leitaðu **tafarlaust** til læknisins eða lyfjafræðings ef þú tekur eftir:

- Mari sem kemur auðveldlega fram, langvarandi blæðingu úr sári og blóðnös. Þetta geta verið merki um fækkun blóðflagna (blóðflagnafæði). Þetta kemur fram í blóðprófum.

Auk þess gerir lækinn reglulega blóðpróf til að athuga hvort þú sért með:

- Hátt gildi hemóglóbíns.

Alvarlegar aukaverkanir fyrir ofan geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir:

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðing ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur
- Blóðnasir
- Háræðaslit (háræðavíkkun)
- Niðurgangur
- Sundl
- Húðútbrot
- Blæðing frá tannholdi
- Bakverkur
- Blæðing í meltingarvegi (maga, þörmum eða endaparmi) sem getur komið fram sem blóðug uppköst eða blóð í hægðum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hár blóðþrýstingur
- Hörundsroði
- Ljósar eða hvítar skellur á húðinni (vanlitun húðar)
- Kláði á stungustað
- Þvagfærasýking (í nýrum, þvagblöðru eða þvagrás) sem getur valdið verkjum í mjóbaki eða kvið og sviða við þvaglát
- Viðkvæmar æðar eða æðavíkkun í ristli (æðavíkkunarsepi í ristli)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Samveita innan lungna (ástand þar sem blóð berst framhjá hefðbundinni leið um lungun sem getur leitt til minna súrefnisflæðis um líkamann)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Uppsöfnun á vökva sem umlykur hjartað (vökvæðun í gollurshúsi)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint

samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Winrevair

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C–8°C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Gefa á lyfið strax eftir blöndun stofnsins með sæfðu vatni fyrir stungulyf en eigi síðar en 4 klst. eftir blöndun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Winrevair inniheldur

- Virka efnið er sotatercept. Hvert hettuglas inniheldur 45 mg eða 60 mg af sotatercepti. Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 50 mg af sotatercepti.
- Önnur innihaldsefni eru
 - Stofn: sítrónusýrueinhýdrat (E330), natríumsítrat (E331) (sjá kafla 2 Winrevair inniheldur natríum), polýsorbit 80 (E433) (sjá kafla 2 Winrevair inniheldur polýsorbit 80) og súkrósi.
 - Leysir: vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Winrevair og pakkningastærðir

Winrevair er stungulyfsstofn og leysir, lausn (stungulyfsstofn). Hvítur/beinhvítur stofn er í 2 ml glerhettuglasi með 45 mg eða 60 mg af sotatercepti. Leysirinn er tært og litlaust vatn fyrir stungulyf í áfylltri sprautu með 1 ml eða 1,3 ml.

Winrevair 45 mg er fáanlegt í:

- Pakkningu með 1 hettuglasi 45 mg (stofn), 1 áfylltri sprautu 1,0 ml (leysir), 1 millistykki á hettuglas, 1 skammtasprautu, 1 nál og 4 sprittþurrkum.
- Pakkningu með 2 hettuglösum 45 mg (stofn), 2 áfylltum sprautum 1,0 ml (leysir), 2 millistykkjum á hettuglas, 1 skammtasprautu, 1 nál og 8 sprittþurrkum.

Winrevair 60 mg er fáanlegt í:

- Pakkningu með 1 hettuglasi 60 mg (stofn), 1 áfylltri sprautu 1,3 ml (leysir), 1 millistykki á hettuglas, 1 skammtasprautu, 1 nál og 4 sprittþurrkum.
- Pakkningu með 2 hettuglösum 60 mg (stofn), 2 áfylltum sprautum 1,3 ml (leysir), 2 millistykkjum á hettuglas, 1 skammtasprautu, 1 nál og 8 sprittþurrkum.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/YYYY}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Winrevair stungulyfsstofn og leysi, lausn á að blanda fyrir notkun og gefa sem staka inndælingu í samræmi við þýngd sjúklings (sjá kafla 4,2 í samantekt á eiginleikum lyfsins fyrir ráðlagða skammtaáætlun).

Sjá sértakar notkunarleiðbeiningar í bæklingi sem fylgir ásamt þessum fylgiseðli fyrir lýsingu á undirbúningi og gjöf Winrevair stungulyfsstofns og leysis, lausnar skref fyrir skref. Yfirlit yfir leiðbeiningar fyrir blöndun og gjöf kemur hér á eftir

Leiðbeiningar um blöndun

- Takið settið úr kæli og bíðið í 15 mínútur til þess að áfyllta sprautan/sprauturnar og lyfið nái stofuhita fyrir undirbúning.
- Skoðið hettuglasið til að vera viss um að lyfið sé ekki komið fram yfir fyrningardagsetningu. Stofninn á að vera hvítur/beinhvítur og getur litið út eins og heil eða brotin kaka.
- Takið lokið af hettuglasinu með stofninum og strjúkið af tappanum með sprittþurrku.
- Festið millistykkið við hettuglasið.
- Skoðið áfylltu sprautuna með tilliti til skemmda eða leka og sæfða vatnið til að tryggja að engar aðskotaagnir séu til staðar.
- Brjótið lokið af áfylltu sprautunni og festið sprautuna við millistykkið á hettuglasinu.
- Sprautið öllu sæfða vatninu úr áföstu sprautunni í hettuglasið með stofninum:
 - Áfyllta sprautan sem fylgir 45 mg hettuglasinu inniheldur 1,0 ml af sæðu vatni.
 - Áfyllta sprautan sem fylgir 60 mg hettuglasinu inniheldur 1,3 ml af sæðu vatni.Eftir blöndun fæst skammtur úr 45 mg hettuglasinu sem er aðeins allt að 0,9 ml af lyfi og skammtur úr 60 mg hettuglasinu sem er aðeins allt að 1,2 ml af lyfi. Við þetta fæst endanlegur styrkur sem er 50 mg/ml.
- Þyrlið hettuglasinu gætilega til að blanda lyfið. Hvorki má hrista hettuglasið né sveifla því

- kröftuglega.
- Látið hettuglasið standa í allt að 3 mínútur til þess að losna við loftbólurnar.
- Skoðið blönduðu lausnina. Þegar hún er alveg blönduð á hún að vera tær til ópallýsandi og litlaus til örlítið brúngul og án kekkja og óblandaðs stofns.
- Losið sprautuna frá millistykkinu og fleygið tömu sprautunni.
- Ef setti með tveimur hettuglössum hefur verið ávísað eru skrefin í þessum kafla endurtekin fyrir undirbúning seinna hettuglassins.
- Notið blönduðu lausnina eins fljótt og hægt er, ekki síðar en 4 klst. eftir blöndun.

Undirbúningur skammtasprautu

- Áður en skammtasprautan er undirbúin á að skoða blönduðu lausnina. Blandaða lausnin á að vera tær til ópallýsandi og litlaus til örlítið brúngul og án kekkja og óblandaðs stofns.
- Þurrkið millistykkið með sprittþurrku.
- Takið skammtasprautuna úr pakkningunni og festið sprautuna á millistykkið á hettuglasinu.
- Hvolfið sprautunni og hettuglasinu og dragið upp viðeigandi magn miðað við þyngd sjúklings til inndælingar.
 - Ef tvö hettuglös eru nauðsynleg fyrir skammtinn, dragið allt innihald fyrra hettuglassins og flytjið allt innihalds þess rólega í seinna hettuglasið til að tryggja nákvæmni.
 - Hvolfið sprautunni og hettuglasinu og dragið upp nauðsynlegt magn lyfsins.
- Ef nauðsyn krefur á að ýta á stimpilinn til að fjarlægja umfram lyf eða loft úr sprautunni.
- Takið sprautuna af millistykkinu og festið nálina.

Leiðbeiningar um lyfjagjöf

Winrevair á að gefa með einni inndælingu undir húð.

- Veljið stungustað á kvið (a.m.k. 5 cm frá nafla), ofanverðu læri eða upphandlegg og þurrkið með sprittþurrku. Veljið nýjan stað fyrir hverja inndælingu, sem er ekki með örum, viðkvæmur eða marinn.
 - Þegar sjúklingur eða umönnunaraðili gefa lyfið á að þjálfar þá í að gefa lyfið eingöngu með inndælingu í kvið eða ofanvert læri (sjá bæklinginn „**Notkunarleiðbeiningar**“).
- Inndæling gerð undir húð.
- Fleygið tömu sprautunni. Ekki á að nota sprautuna aftur.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Sjá kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfsins fyrir leiðbeiningar um rekjanleika líffræðilegra lyfja.

Notkunarleiðbeiningar

Winrevair 45 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn (pakkning með einu hettuglasi)
Winrevair 60 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn (pakkning með einu hettuglasi)
sotatercept

MIKILVÆGT: lesið bæklinginn fyrir notkun

Notkunarleiðbeiningar

Winrevair 45 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn (pakkning með einu hettuglasi)

Winrevair 60 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn (pakkning með einu hettuglasi)

Í bæklingnum eru leiðbeiningar um hvernig á að undirbúa og gefa Winrevair stungulyfsstofn og leysir, lausn með inndælingu. Í fylgiseðlinum sem einnig fylgir pakkningunni eru mikilvægar upplýsingar.

Skammturinn fer eftir þyngd sjúklings
Eingöngu til inndælingar undir húð (s.c.)

Efnisyfirlit: (Mikilvægt)

Áður en byrjað er	4
Mikilvægar upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn	5
Innihald pakkningarinnar	6
Mikilvægar upplýsingar áður en inndæling hefst	8
Geymsla pakkningarinnar	9
Hafist handa	10
- Blandaðu saman stofni og vökva	12
- Dragðu upp ávísaðan skammt	24
- Gefðu lyfið með inndælingu	34
Förgun Winrevair	36
Algengar spurningar	38

Áður en byrjað er

Lestu bæklinginn

Lestu leiðbeiningarnar frá upphafi til enda áður en Winrevair er notað í fyrsta skipti og fyrir hverja lyfjagjöf. Nýjar upplýsingar geta fylgt.

Byrjaðu ferlið með læknum eða hjúkrunarfræðingnum

Þú skalt ekki nota Winrevair fyrr en læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn hafa sýnt þér eða umönnunaraðila þínum hvernig rétt er staðið að undirbúningi og inndælingu lyfsins. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn eiga að sýna þér hvernig á að gefa Winrevair með inndælingu áður en þú byrjar að nota það.

Spurningar?

Ef þú ert með spurningar um það hvernig eigi að gefa Winrevair á réttan hátt eða ef þörf er á frekari upplýsingum skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

! Mikilvægar upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn

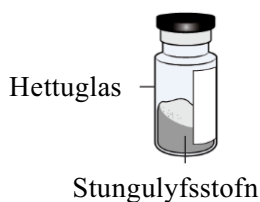
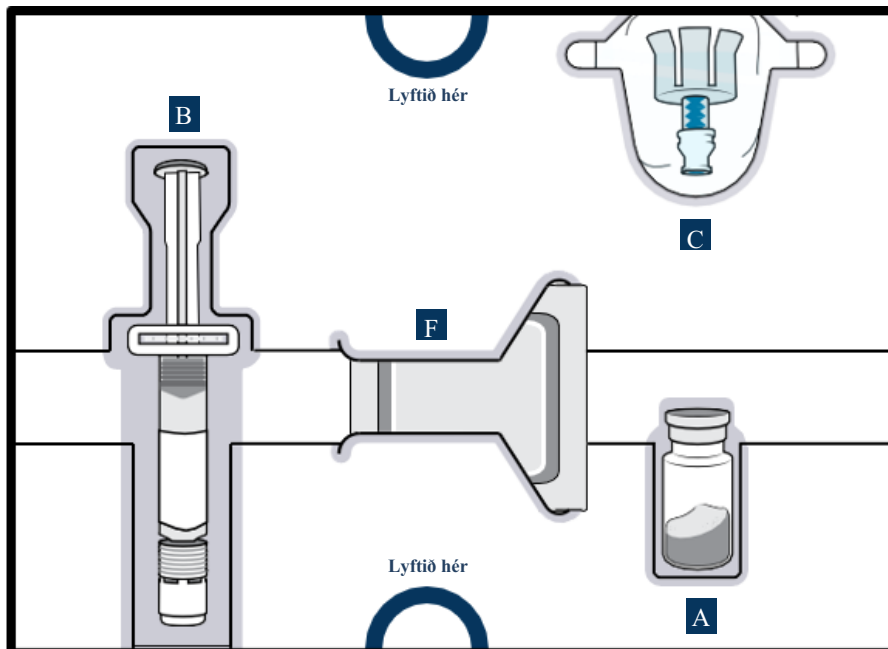
Heilbrigðisstarfsmaður veitir þjálfun varðandi réttan undirbúning og gjöf Winrevair samkvæmt þessum notkunarleiðbeiningum skref fyrir skref og ákveður hvort sjúklingur eða umönnunaraðili séu færir um að sjá um undirbúning og gjöf Winrevair.

Gakktu úr skugga um að sjúklingurinn eða umönnunaraðili geti séð um eftirfarandi:

1. Blöndun lyfsins
2. Mælingu réttis magns lyfsins samkvæmt ávísuðu magni
3. Val og undirbúning á stungustað
4. Að gefa lyfið með inndælingu undir húð

Innihald pakkingarinnar

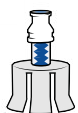
Efri bakki: Notaður til að **blanda** lyfið



A 1 hettuglas með Winrevair stungulyfsstofni

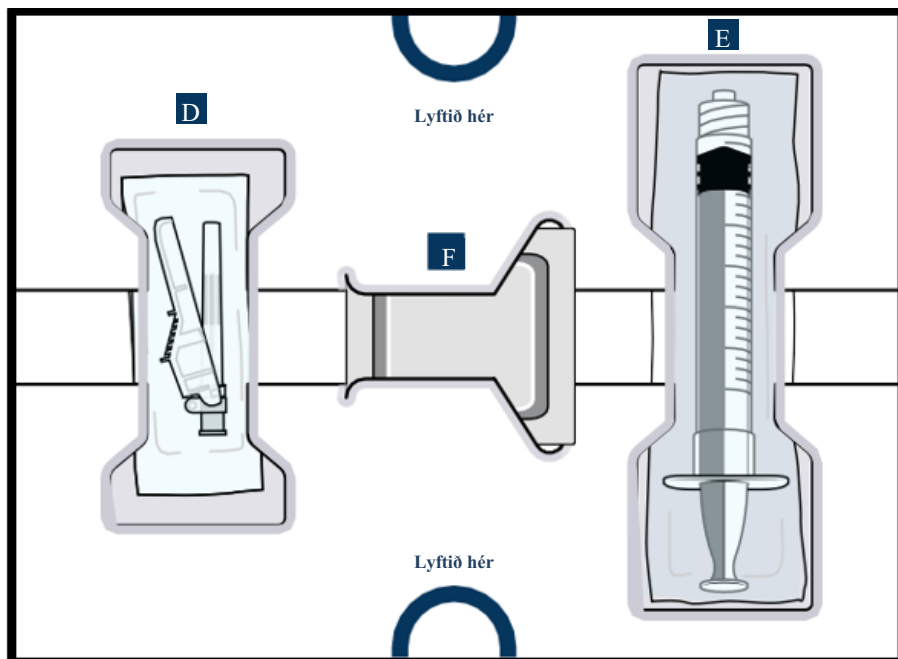


B 1 áfyllt sprauta (leysir) með sæfðu vatni til að blanda saman stofni og vökva



C 1 millistykki fyrir hettuglas til að tengja hettuglasið og sprautuna

Neðri bakki: Notaður fyrir **inndælingu** lyfsins



D ■ 1 nál til inndælingar



E ■ 1 tóm skammtasprauta til að mæla, draga upp og fyrir inndælingu lyfsins



F ■ 4 sprittþurrkur (2 í hvorum bakka)

Mikilvægar upplýsingar áður en inndælingin hefst

- Þú verður að blanda lyfið fyrir notkun. Gakktu úr skugga um að duftið í hettuglasinu sé alveg uppleyst fyrir inndælinguna.
- **Athugaðu ávísaðan skammt (magn í ml) í hvert sinn sem þú notar lyfið. Breyting getur orðið á ávísuðum skammti.**
- Notaðu eingöngu það sem fylgir pakkningunni til að undirbúa ávísaðan skammt.
- Þú skalt hvorki opna pakkninguna né blanda fyrr en rétt fyrir notkun.
- **Þú skalt ekki endurnýta hluti úr pakkningunni.** Eftir inndælinguna skaltu farga ónotuðu lyfi og notuðum fylgihlutum í samræmi við gildandi reglur. Sjá bls. 36-37 fyrir frekari upplýsingar.

Geymsla pakkningarinnar

- Geymdu pakkninguna í kæli, hún má ekki frjósa.
- Geymdu lyfið og fylgihluti í pakkningunni fjarri ljósi.
- Geymdu pakkninguna þar sem börn og gæludýr hvorki ná til né sjá.

Hafist handa

Sjúklingar og umönnunaraðilar sem eiga að sjá um undirbúning og inndælingu Winrevair verða fyrst að fá þjálfun hjá heilbrigðisstarfsmanni og teljast hæfir til að gefa Winrevair.

1 Athugaðu fyrningardagsetningu Winrevair

Taktu Winrevair pakkninguna úr kæli.

✓ **Athugaðu fyrningardagsetninguna og athugaðu hvort merki séu um skemmdir á pakkningunni eða fylgihlutum.**

⚠ Ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu eða ef pakkningin er skemmd á ekki að nota hana. Talaðu tafarlaust við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýja pakkningu.

✓ **Athugaðu hvort þú sért með lyfið sem lækinn ávísar.**

2 Láttu pakkninguna ná stofuhita, safnaðu fylgihlutunum saman og þvoðu hendurnar

Þú skalt bíða í 15 mínútur þangað til pakkningin nær stofuhita.

Það er sársaukafyllra þegar kalt lyf er gefið með inndælingu.



15 mínútur

Finndu þessa hluti til ásamt pakkningunni og finndu hreinan, sléttan flöt þar sem þú getur undirbúið og gefið skammtinn.

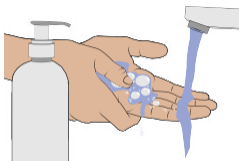


Ílát fyrir
oddhvassa
hluti



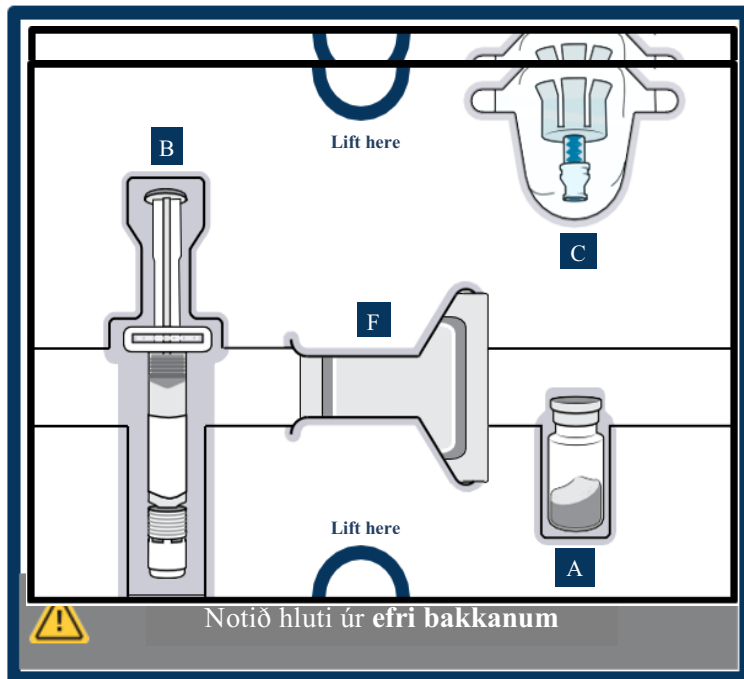
Grisja, bómullar-
hnoðri eða
sárabindi

Þvoðu hendurnar með sápu og vatni.

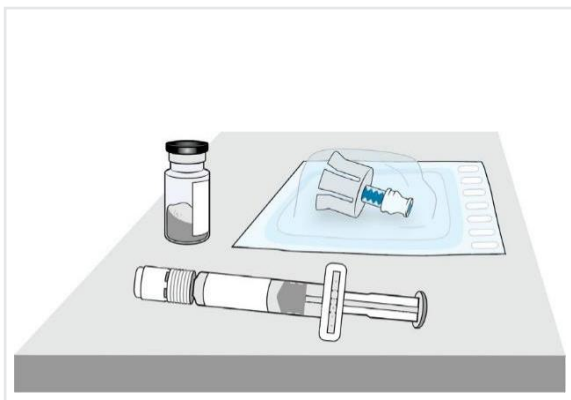


Blandaðu saman stofni og vökva (Blöndun)

Byrjaðu með efri bakkann



3 Taktu hettuglas, áfyllta sprautu og millistykki fyrir hettuglas úr pakkningunni



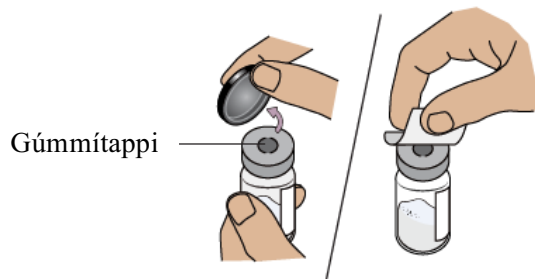
4a Farðu yfir lyfið og hettuglasið



Skoðaðu miðann á hettuglasinu til **að ganga úr skugga um að lyfið sé ekki útrunnið**.
Skoðaðu stofninn. Hann á að vera hvítur/beinhvítur og getur litið út eins og heil eða brotin kaka.

⚠ Ekki nota ef lyfið er útrunnið, skemmt eða inniheldur agnir

4b Taktu plasthettuna af og hreinsaðu hettuglasið

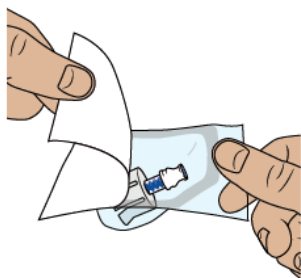


Taktu plasthettuna af og **hreinsaðu gúmmítappann á hettuglasinu** með sprittþurrku.

- ⚠ Ekki nota ef hettuna vantar á hettuglasið
- ⚠ Ekki snerta hreina gúmmítappann

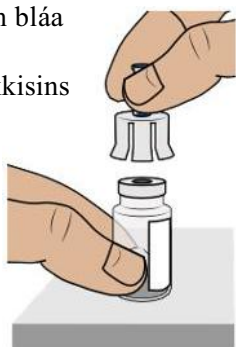
Láttu hettuglasið á hreinan og sléttan flöt.

5a Láttu millistykkið nema við hettuglasið

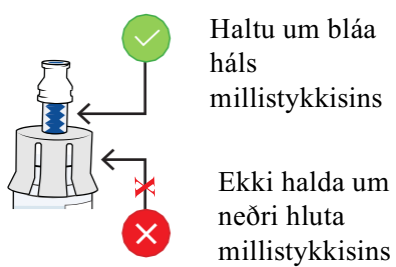


Opnaðu pakkninguna með millistykkinu og taktu úr pakkningunni.

Haltu um bláa
háls
millistykkisins



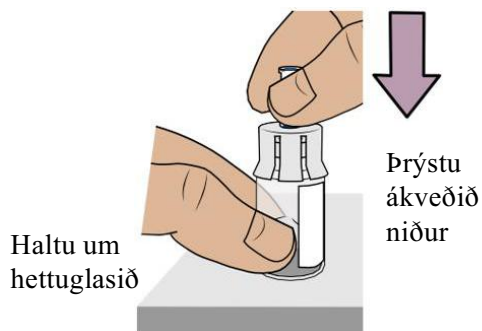
Millistykkið fest:



Haltu um bláa háls millistykksins og settu millistykkið ofan á hettuglasið.

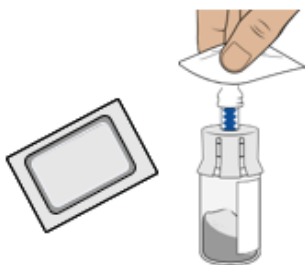
⚠ Ekki snerta millistykkið að innanverðu til að það haldist hreint og forðastu beitta hlutann

5b Festu millistykkið við hettuglasið



Haltu um hettuglasið með annarri hendi. **Þrýstu millistykkinu ákveðið niður** svo það smelli á sinn stað (þú gætir fundið smá mótstöðu).

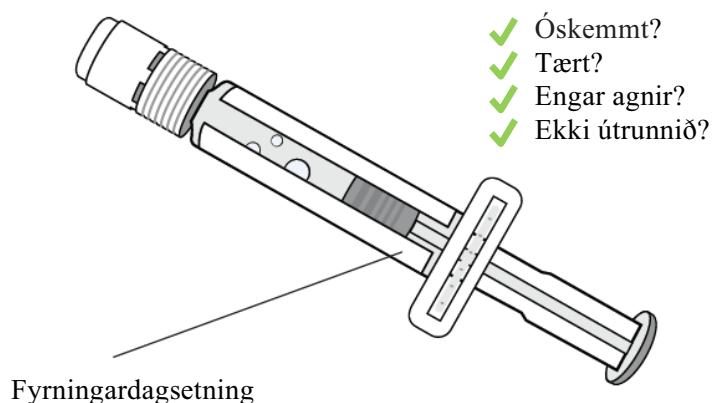
5c Hreinsaðu millistykkið



Hreinsaðu efsta hluta millistykkisins með sprittþurrku

6 Skoðaðu áfylltu sprautuna

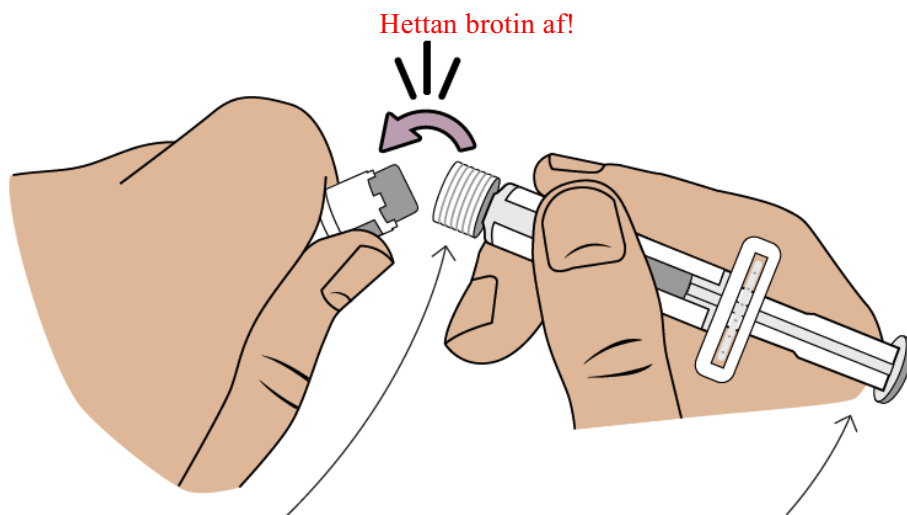
Vertu viss um að lyfið sé ekki útrunnið. Athugaðu hvort sæfða vatnið í áfylltu sprautunni sé tært.



⚠ Ekki nota ef þú sérð kekki, agnir, mislitun eða ef lyfið er útrunnið

7 Brjóttu hvítu hettuna á sprautunni af

Brjóttu hvítu hettuna á áfylltu sprautunni af, eftir gatalínunni.



⚠ Ekki snerta enda áfylltu sprautunnar

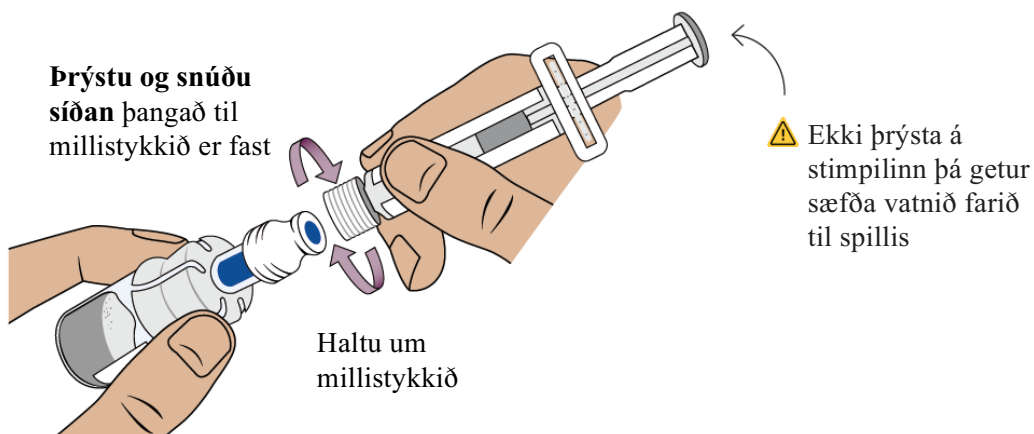
⚠ Ekki þrýsta á stimpilinn þá getur sæfða vatnið farið til spillis

8 Tengdu áfylltu sprautuna við millistykkið

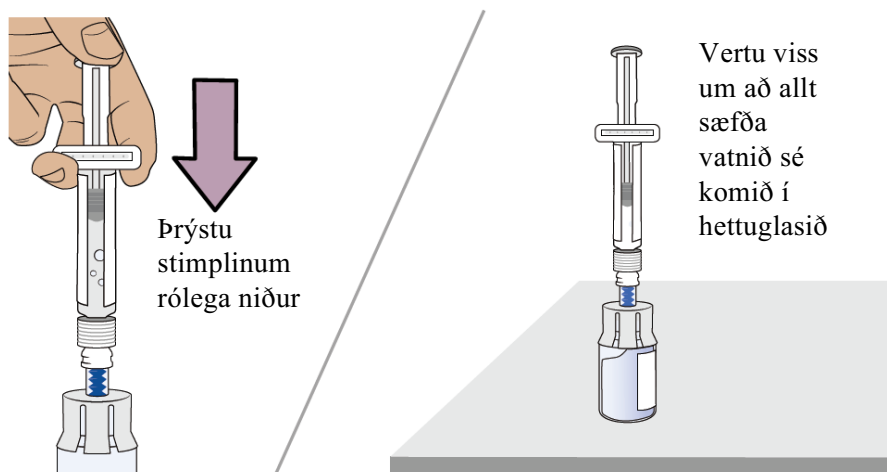
Taktu hettuglasið með lyfinu og áföstu millistykkinu.

Láttu enda áfylltu sprautunnar nema við bláa hringinn á millistykkinu.

Þrýstu og snúðu áfylltu sprautunni á millistykkið eins langt og hægt er. Meðan snúið er vertu viss um að þú haldir um millistykkið.



9 Sæfða vatninu er nú sprautað í hettuglasið



Þrýstu stimplinum *rólega* alveg niður til að sprauta öllu sæfða vatninu í hettuglasið (stimpillinn færist aðeins upp, það er eðlilegt).

10 Þyrlaðu til að blanda lyfið

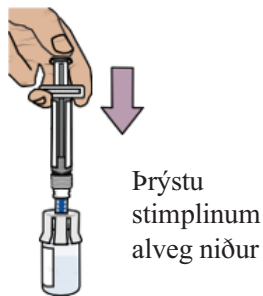


⚠ Ekki hrista hettuglasið

Haltu um áfylltu sprautuna og **þyrlaðu hettuglasinu *gætilega* með hringlaga hreyfingu** þangað til stofninn er alveg uppleystur. Þetta getur tekið allt að **2 mínútur**. **Hvorki hrista né sveifla hettuglasinu kröftuglega.**

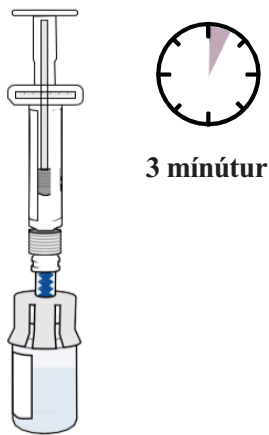


Þegar lyfið hefur blandast á það að vera tært. Ef svo er ekki á að endurtaka þetta skref þar til lausnin er tær.



Þrýstu stimplinum aftur niður til að vera viss um að allur vökvinn sé í hettuglasinu þar sem einhver vökvi getur hafa færst aftur upp í sprautuna (stimpillinn færir aðeins upp, það er eðlilegt).

11 Bíddu þangað til loftbólurnar hverfa



Láttu hettuglasið til hliðar þangað til loftbólurnar hverfa.

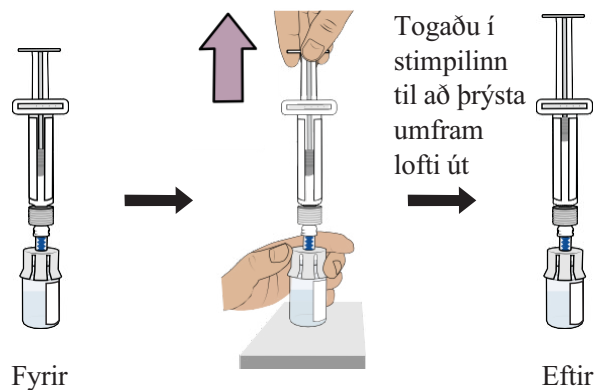
Það getur tekið allt að 3 mínútur.

⚠ Áður en þú heldur áfram, vertu viss um að lyfið í hettuglasinu:

- ✓ Sé tært til ópallýsandi og litlaust til örlítið brúngult.
- ✓ Innihaldi hvorki kekki né óuppleyst duft.
- ✓ Innihaldi ekki stórar loftbólur.

Það er í lagi þótt lítilsháttar froða (litlar loftbólur) sé í kringum brúnir hettuglassins

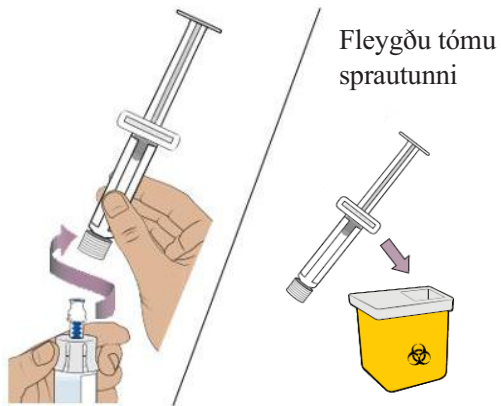
12 Undirbúðu hettuglasið með því að fjarlægja umfram loft



Með hettuglasið í uppréttri stöðu skaltu **toga stimpilinn *gætilega*** að enda bolsins en gættu þess að toga stimplinum ekki út úr sprautunni.

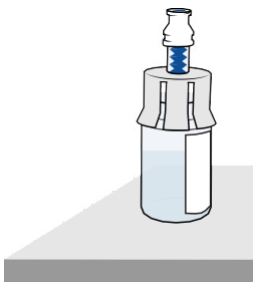
Ábending: Í þessu skrefi er eingöngu verið að þrýsta umfram lofti úr hettuglasinu til þess að minnka þrýstinginn í hettuglasinu og koma í veg fyrir að lyf fari til spillis þegar sprautan er hreyfð.

13 Taktu áfylltu sprautuna af hettuglasinu



Haltu um millistykkið og skrófaðu sprautuna af hettuglasinu.

Fleygðu sprautunni í ílát fyrir oddhvassa hluti.

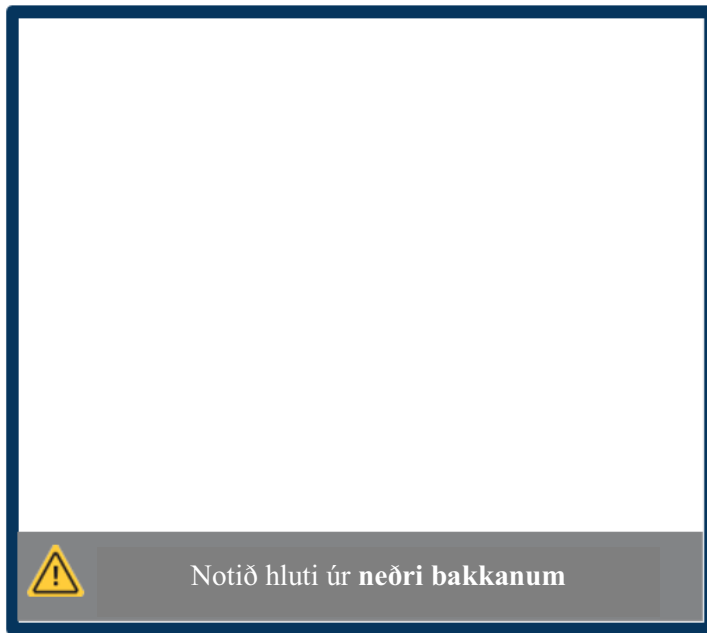


Þú skalt hafa hettuglas með fullbúnu lyfi tilbúið til notkunar fyrir næstu skref.

Dragðu upp ávísaðan skammt (Dragið upp)

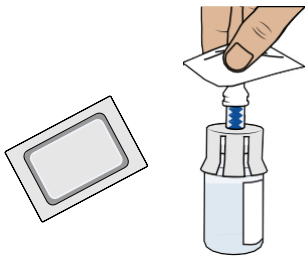
Fyrir næstu skref þarftu:

- Hettuglas með blönduðu lyfi
- Hluti úr neðri bakkanum



14 Hreinsaðu efsta hluta millistykksins

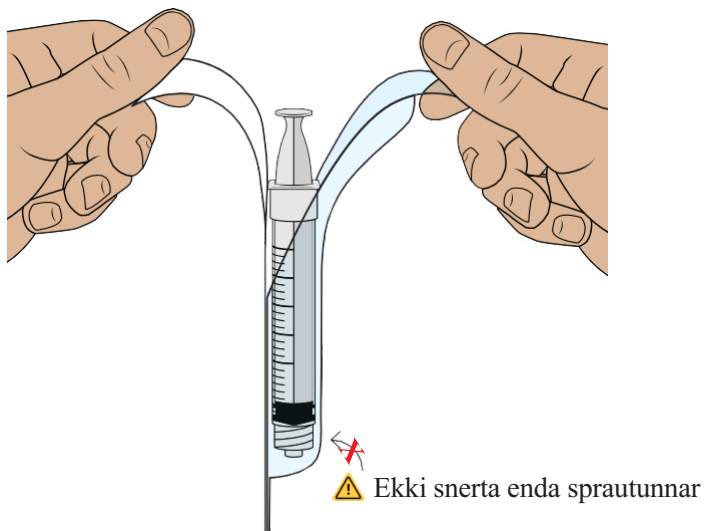
Hreinsaðu efsta hluta millistykksins með nýrri sprittþurrku úr neðri bakkanum.



15 Taktu tómu skammtasprautuna úr þakkingunni

Náðu í tómu skammtasprautuna í neðri bakkanum og taktu hana úr þakkingunni.

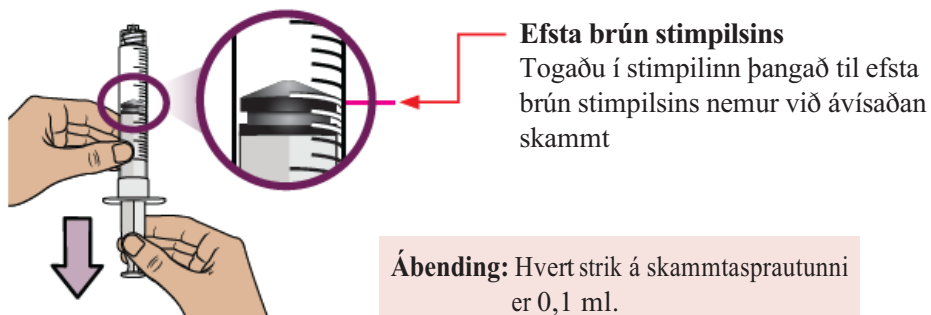
Þú notar skammtasprautuna til að mæla magn lyfsins sem þú þarft (samkvæmt ávísuðum skammti).



16 Dragðu loft inn í skammtasprautuna

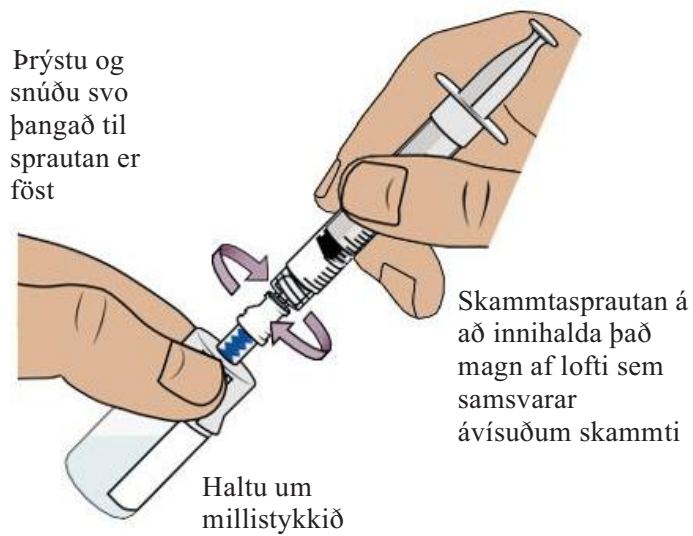
⚠ Þú verður að gera það til þess að vera viss um að jafn þrýstingur sé í hettuglasinu og þú fáið nákvæman skammt.

Haltu skammtasprautunni upp á við og togaðu í stimpilinn til þess að **draga loft upp í skammtasprautuna**. Hættu þegar þú færð það magn í ml sem jafngildir ávísaða skammtinum.



17 Tengdu skammtasprautuna við hettuglasið

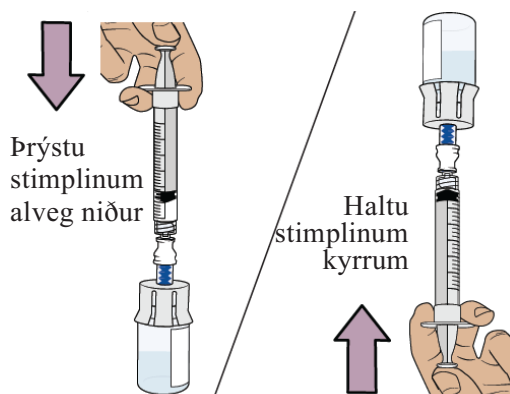
Haltu um millistykkið og skrófaðu skammtasprautuna á eins og hægt er.



18 Þrýstu lofti inn í hettuglasið og snúðu því síðan á hvolf

Þrýstu stimplinum alveg niður til að dæla lofti í hettuglasið.

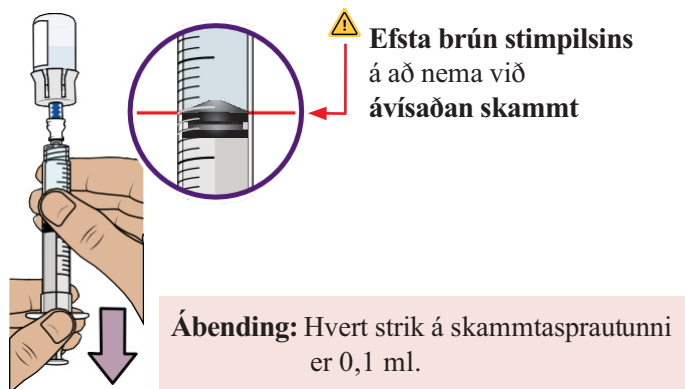
Haltu stimplinum síðan kyrrum með þumlinum og hvolfdu hettuglasinu.



19 Togaðu í stimpilinn til að draga upp skammtinn

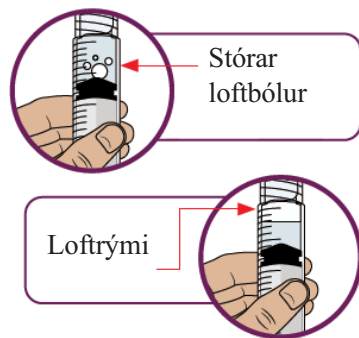
Togaðu stimpilinn rólega upp þegar hettuglasið og skammtasprautan er á hvolfi.

Hættu þegar **magnið í ml er sama og ávísað magn.**



20 Gáðu að loftbólum og loftrými

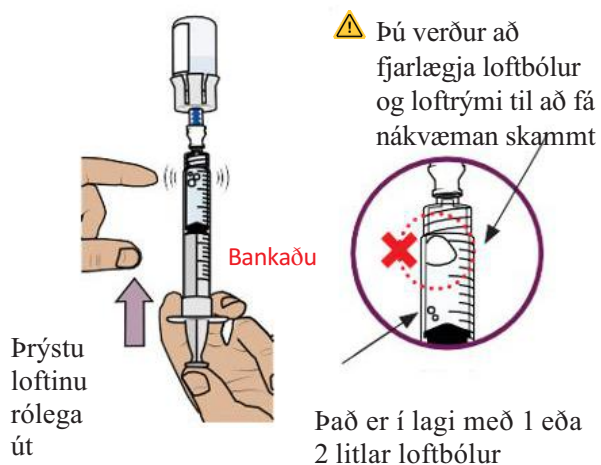
Athugaðu hvort þú sjáir stórar loftbólur eða loftrými í sprautunni. Þú fjarlægir umfram loft í næsta skrefi.



21 Fjarlægðu loftbólur og loftrými

Ef þú sérð loftbólur eða loftrými skaltu banka létt á skammtasprautuna til að loftið færist upp.

Þrýstu rólega á stimpilinn til að fjarlægja umfram loft.



22 Berðu magnið saman við ávísaðan skammt

Þegar allt umfram loft hefur verið fjarlægt skaltu **bera magnið saman við ávísaðan skammt**.

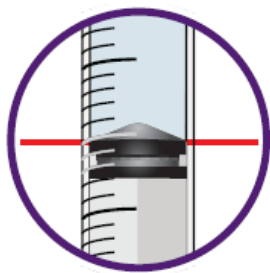
Ef sprautan inniheldur ekki ávísað magn skaltu toga stimpilinn *rólega* til baka til að draga meira af lyfinu upp.



Endurtaktu skref 19 til 21 þangað til þú hefur fengið **ávísaðan skammt** og engar stórar loftbólur eru sjáanlegar.

23 Staðfestu ávísaðan skammt

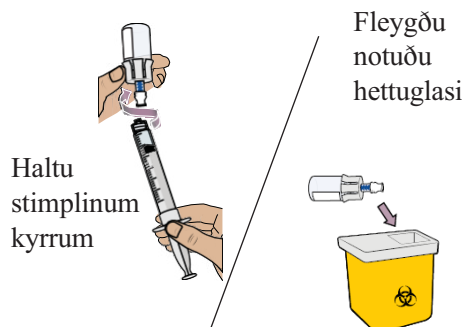
Áður en þú heldur áfram skaltu ganga úr skugga um að skammtasprautan innihaldi ávísaðan skammt.



Efsta brún
stimpilsins á að
nema við **ávísaðan
skammt**

⚠ Ef magnið samsvarar ekki ávísuðum skammti skaltu endurtaka skref 19 til 22.

24 Taktu skammtasprautuna af hettuglasinu og settu hana til hliðar



Haltu
stimplinum
kyrrum

Fleygðu
notuðu
hettuglasi

Haltu stimplinum kyrrum með annarri hendi. Haltu um millistykkið með hinni og losaðu áfylltu skammtasprautuna af hettuglasinu.

Fleygðu hettuglasinu í ílát fyrir oddhvassa hluti.

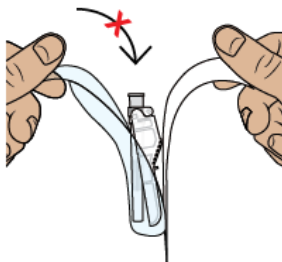


Leggðu fylltu skammtasprautuna á hreinan, sléttan flöt.

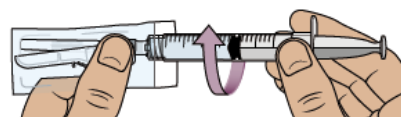
⚠ Ekki snerta enda skammtasprautunnar eða láta endann komast í snertingu við neitt.

25 Festu inndælingarnálina

⚠ Ekki snerta tengihluta nálarinnar



Taktu nálina úr neðri bakkanum og opnaðu pakkinguna.



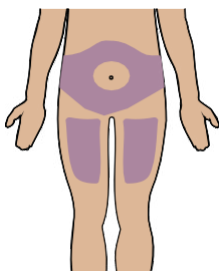
Taktu um neðri hluta nálarinnar meðan hún er enn í pakkingunni og festu hana á sprautuna með því að snúa skammtasprautunni þar til hún stoppar. Fjarlægðu nálarpakkinguna.



Færðu öryggishlífinu frá nálinni og í átt að sprautunni eins og sýnt er. Láttu skammtasprautuna á hreinan, sléttan flöt.

⚠ Ekki taka hettuna af nálinni

26 Veldu inndælingarstað og hreinsaðu hann



Veldu inndælingarstað á kvið eða ofanverðu læri. Ef kviður er valinn á að forðast 5 cm svæði í kringum nafla.

Veldu nýjan stað fyrir hverja inndælingu.

⚠ Ekki gefa inndælingu í húð sem er sködduð, aum, marín eða rauðfleckkótt

⚠ Ekki gefa inndælingu í gegnum fatnað.



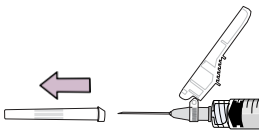
Hreinsaðu inndælingarstaðinn með nýrri sprittþurrku.

⚠ Ekki snerta inndælingarstaðinn aftur

Nú má gefa lyfið með inndælingu.

Gefið lyfið með inndælingu (Inndæling)

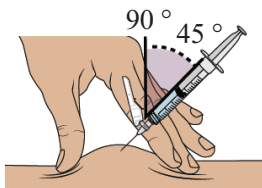
27 Gefðu lyfið með inndælingu



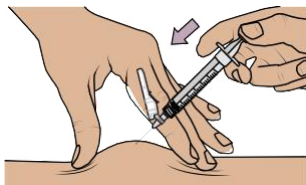
Togaðu hettuna beint af nálinni.

Fleygðu hettunni.

⚠ Ekki snerta stimpilinn fyrr en rétt áður en þú sprautar til þess að ekkert lyf tapist



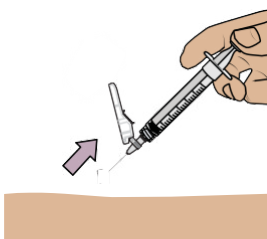
Klíptu varlega um húðfellinguna þar sem þú gefur inndælinguna. Stingdu nálinni inn **með snöggri hreyfingu með 45° til 90° horni**. Þetta hjálpar þér við að gefa inndælinguna undir húð.



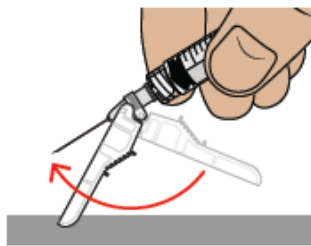
Þrýstu á stimpilinn með hægum, stöðugum þrýstingi alveg niður þar til skammtasprautan er orðin tóm. **Gakktu úr skugga um að allt lyfið hafi verið gefið.**

Núna getur þú sleppt húðfellingunni.

⚠ Haltu fingrunum frá nálinni allan tímann.



Dragðu nálina úr húðinni með sama halla og henni var stungið inn með og haltu stimplinum niðri á meðan.



Til þess að setja öryggishlífina aftur á skaltu þrýsta henni á móti sléttu yfirborði þangað til þú heyrir smell og sérð að nálin er hulin.



Fleygðu skammtasprautunni og notuðum hlutum í ílát fyrir oddhvassa hluti.

⚠ Ekki taka nálina af skammtasprautunni

Förgun Winrevair

Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið. Gangið úr skugga um að fylgja staðbundnum reglum um förgun lyfjaleifa og/eða úrgangs þar sem þær geta verið frábrugðnar eftirfarandi almennum ráðleggingum.

- Fleygðu notuðum hettuglösum (m.a. afgangslausn af Winrevair), nál, hettuglösum og nálarhettum og notuðum sprautum í ílát fyrir oddhvassa hluti.
- Ekki fleygja Winrevair hettuglösum, sprautum eða nálum með heimilissorpi.
- **Ekki endurnýta neitt úr pakkningunni.** Lyfið er einnota.
- **Mikilvægt:** Geymdu ílát fyrir oddhvassa hluti þar sem börn og gæludýr ná ekki til.



Ef þú ert ekki með ílát fyrir oddhvassa hluti geturðu notað ílát til heimilisnota, það er:

- sem gert er úr slitþolnu plasti,
- sem hægt er að loka með þéttu loki án þess að oddhvassir hlutir stingist út,
- sem er í uppréttri stöðu og stöðugt meðan á notkun stendur,
- sem er þétt og
- sem er vel merkt til að vara við að það innihaldi hættulegan úrgang.

Þegar ílátið er orðið næstum fullt þarftu að fylgja staðbundnum leiðbeiningum um hvernig eigi að farga ílátinu.

 Ekki setja ílátið í endurvinnslu

Algengar spurningar

Hvað á ég að gera ef blæðir úr stungustaðnum?

Þú skalt strax þrýsta létt með bómullarhnoðra eða sárbindi á húðina. Ef ekki hættir að blæða skaltu strax hringja í lækinn eða lyfjafræðing.

Hvar get ég séð upplýsingar um ávísað magn?

Ávísað magn í ml kemur fram á miðanum frá apótekinu. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú finnur ekki ávísað magn.

Hvað á ég að gera ef lyf fer á húðina eða á vinnusvæðið fyrir slysi?

Þvoðu svæðið strax vandlega með sápu og vatni.

Hvað á ég að gera ef ég er ekki viss um hvort ég hafi gefið ávísað magn?

Hringdu í lækinn eða lyfjafræðing.

Hvað á ég að gera ef stimpill skammtasprautunnar hreyfist sjálfkrafa þegar ég reyni að draga lyf upp úr hettuglasinu?

Engar áhyggjur þótt stimpilinn hreyfist aðeins þegar þú fyllir skammtasprautuna með lyfinu.

Haltu stimplinum kyrrum með annarri hendi til þess að koma í veg fyrir að hann hreyfist.

Skrúfaðu hettuglasið af skammtasprautunni með hinni hendinni. Þegar það hefur verið losað er öruggt að sleppa stimplinum.

Þú getur komið í veg fyrir að stimpilinn hreyfist sjálfkrafa með því að þrýsta lofti í hettuglasið áður en þú fyllir skammtasprautuna með lyfinu. Sjá skref 16 til 23 fyrir frekari leiðbeiningar.

Hvað á ég að gera ef hlutir í pakkningunni hafa orðið fyrir skemmdum (t.d. mislitaðir, skýjaðir eða innihalda agnir)?

Ef hlutir í pakkningunni hafa orðið fyrir skemmdum skaltu ekki nota þá. Hringdu í lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýja pakkningu.

Hvað á ég að gera ef lyfið er ekki tært eftir blöndun?

Ekki nota lyfið ef þú hefur þyrlað lyfinu í hettuglasinu í um 2 mínútur og látið það standa í 3 mínútur og lyfið í hettuglasinu er ennþá skýjað eða inniheldur kekki, duft eða aðskotaagnir. Hringdu í lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýja pakkningu.

Hvað á ég að gera ef sæfða vatnið næst ekki úr áfylltu sprautunni?

Athugaðu hvort millistykki fyrir hettuglas sé vel fest við hettuglasið. Ef svo er ekki skaltu halda við hettuglasið og þrýsta millistykkinu ákveðið niður til að ganga úr skugga um að millistykkið geri örugglega gat á gúmmítappa hettuglassins.

Hvað á ég að gera ef ég missi hluti sem eru í pakkningunni?

Ekki nota hluti sem hafa skemmt. Ef þú ert ekki viss, hringdu í lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýja pakkningu.

Get ég notað pakkninguna ef hún hefur ekki verið í kæli?

Ef ónotuð pakkning hefur ekki verið í kæli í lengri tíma skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú byrjar að nota lyfið.

Verð ég að nota blandaða lyfið strax?

Ráðlagt er að gefa lyfið með inndælingu strax eftir blöndun en ekki seinna en 4 klst. eftir blöndun. Ef það hafa liðið meira en 4 klst. skaltu farga blandaða lyfinu. Ef þú ert með spurningar eða ef eitthvað er óljóst fyrir undirbúninginn skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Hvernig get ég fengið hjálp við undirbúning og gjöf lyfsins?

Ef þú ert með spurningar um hvernig eigi að gefa Winrevair á réttan hátt eða ef þú þarft frekari upplýsingar skaltu hringja í lækinn eða lyfjafræðing.

Fyrir allar aðrar upplýsingar um lyfið skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing eða umboðsmann markaðsleyfishafans. Upplýsingar um umboðsmann eru í fylgiseðlinum: Upplýsingar fyrir sjúkling.

Bæklingurinn var síðast endurskoðaður MM/YYYY

Notkunarleiðbeiningar
Winrevair 45 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn (pakkning með tveimur hettuglögsum)
Winrevair 60 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn (pakkning með tveimur hettuglögsum)
sotatercept

MIKILVÆGT: lesið bæklinginn fyrir notkun

Notkunarleiðbeiningar

Winrevair 45 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn (pakkning með tveimur hettuglögsum)

Winrevair 60 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn (pakkning með tveimur hettuglögsum)

Í bæklingnum eru leiðbeiningar um hvernig á að undirbúa og gefa Winrevair stungulyfsstofn og leysir, lausn með inndælingu. Í fylgiseðlinum sem einnig fylgir pakkningunni eru mikilvægar upplýsingar.

Skammturinn fer eftir þyngd sjúklings

Eingöngu til inndælingar undir húð (s.c.)

Efnisyfirlit (Mikilvægt):

Mikilvægar upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn.....	3
Áður en byrjað er	4
Innihald pakkningarinnar	6
Mikilvægar upplýsingar áður en inndæling hefst.....	8
Geymsla pakkningarinnar	9
Hafist handa.....	10
- Blandaðu saman stofni og vökva	12
- Sameinaðu innihald beggja hettuglasanna	24
- Dragðu upp ávísaðan skammt.....	30
- Gefðu lyfið með inndælingu	36
Förgun Winrevair	38
Algengar spurningar	40

! Mikilvægar upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Heilbrigðisstarfsmaður veitir þjálfun varðandi réttan undirbúning og gjöf Winrevair samkvæmt þessum notkunarleiðbeiningum skref fyrir skref og ákveður hvort sjúklingur eða umönnunaraðili séu færir um að sjá um undirbúning og gjöf Winrevair.

Gakktu úr skugga um að sjúklingurinn eða umönnunaraðili getir séð um eftirfarandi:

1. Blöndun lyfsins
2. Sameina innihald beggja hettuglasanna
3. Mæling réttis magns lyfsins samkvæmt ávísuðu magni
4. Val og undirbúning á stungustað
5. Að gefa lyfið með inndælingu undir húð

Áður en byrjað er

Lestu bæklinginn

Lestu leiðbeiningarnar frá upphafi til enda áður en Winrevair er notað í fyrsta skipti og fyrir hverja lyfjagjöf. Nýjar upplýsingar geta fylgt.

Byrjaðu ferlið með læknum eða hjúkrunarfræðingnum

Þú skalt ekki nota Winrevair fyrr en læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn hafa sýnt þér eða umönnunaraðila þínum hvernig rétt er staðið að undirbúningi og inndælingu lyfsins. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn eiga að sýna þér hvernig á að gefa Winrevair með inndælingu áður en þú byrjar að nota það.

Spurningar?

Ef þú ert með spurningar um það hvernig eigi að gefa Winrevair á réttan hátt eða ef þörf er á frekari upplýsingum skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.



Hvernig á að nota lyfið

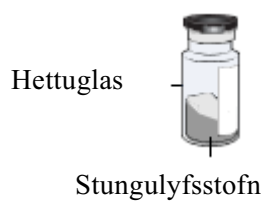
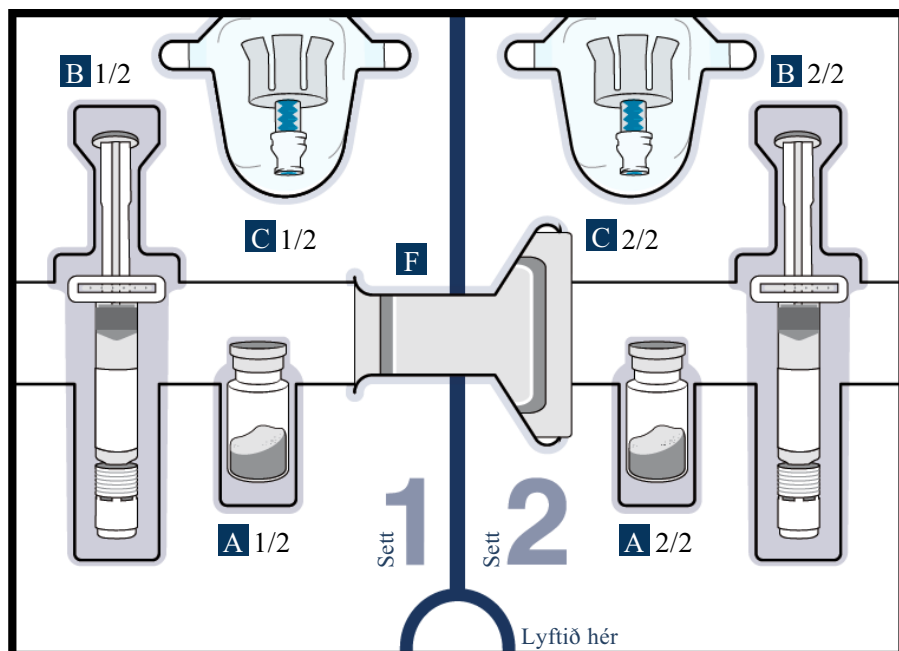
Lestu allar leiðbeiningarnar í bæklingnum fyrir inndælinguna til þess að tryggja að réttur skammtur sé gefinn.

- **Blandaðu** lyfið í hettuglasi 1
- **Blandaðu** lyfið í hettuglasi 2
- **Sameinaðu** innihald beggja hettuglasanna
- **Dragðu** ávísaðan skammt úr hettuglasi 2
- Vertu síðan tilbúin/n að gefa lyfið með **inndælingu**

Haltu síðan áfram á næstu blaðsíðu með leiðbeiningum skref fyrir skref.

Innihald pakkningarinnar

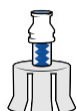
Efri bakki: Notaður til að **blanda** lyfið



A 2 hettuglös með
Winrevair stungulyfsstofni

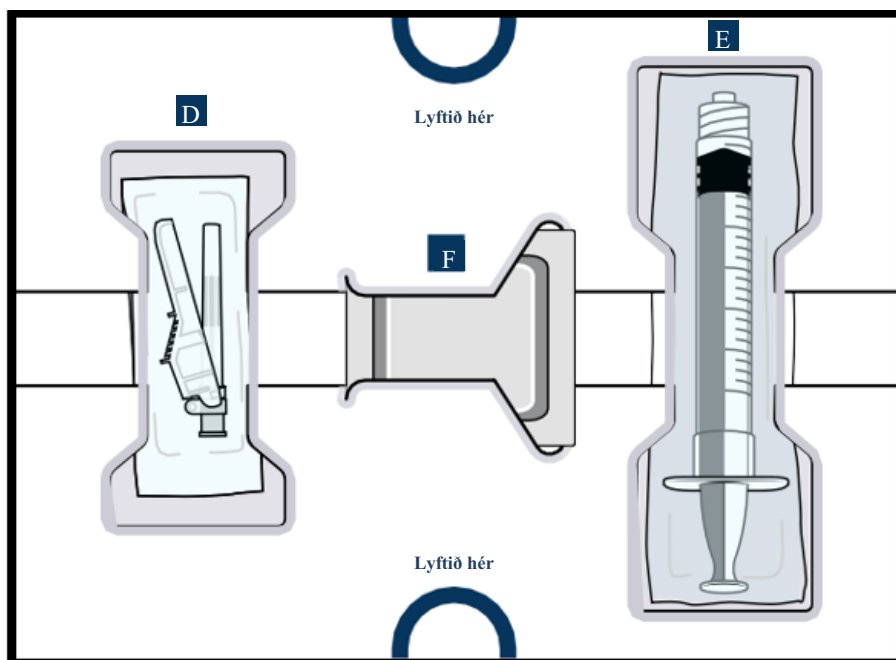


B 2 áfylltar sprautur (leysir) með
sæfðu vatni til að blanda saman
stofni og vökva



C 2 millistykki
fyrir hettuglas til að
tengja hettuglasið og
sprautuna

Neðri bakki : Notaður fyrir **inndælingu** lyfsins



D ■ 1 nál til inndælingar



E ■ 1 tóm skammtasprauta
Til að mæla, draga upp og fyrir inndælingu lyfsins



F ■ 8 sprittþurrkur
(4 í hvorum bakka)

Mikilvægar upplýsingar áður en inndælingin hefst

- Þú verður að blanda lyfið fyrir notkun. Gakktu úr skugga um að duftið í hettuglasinu sé alveg uppleyst fyrir inndælinguna.
- **Athugaðu ávísaðan skammt (magn í ml) í hvert sinn sem þú notar lyfið. Breyting getur orðið á ávísuðum skammti.**
- Notaðu eingöngu það sem fylgir pakkningunni til að undirbúa ávísaðan skammt.
- Þú skalt hvorki opna pakkninguna né blanda fyrr en rétt fyrir notkun.
- **Þú skalt ekki endurnýta hluti úr pakkningunni.** Eftir inndælinguna skaltu farga ónotuðu lyfi og notuðum fylgihlutum í samræmi við gildandi reglur. Sjá bls. 38-39 fyrir frekari upplýsingar.

Geymsla pakkningarinnar

- Geymdu pakkninguna í kæli, hún má ekki frjósa.
- Geymdu lyfið og fylgihluti í pakkningunni fjarri ljósi.
- Geymdu pakkninguna þar sem börn og gæludýr hvorki ná til né sjá.

Hafist handa

Sjúklingar og umönnunaraðilar sem eiga að sjá um undirbúning og inndælingu Winrevair verða fyrst að fá þjálfun hjá heilbrigðisstarfsmanni og teljast hæfir til að gefa Winrevair.

1 Athugaðu fyrningardagsetningu Winrevair

Taktu Winrevair pakkninguna úr kæli.

- ✓ **Athugaðu fyrningardagsetninguna og athugaðu hvort merki séu um skemmdir á pakkningunni eða fylgihlutum.**

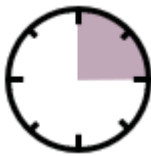
⚠ Ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu eða ef pakkningin er skemmd á ekki að nota hana. Talaðu tafarlaust við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýja pakkningu.

- ✓ **Athugaðu hvort þú sért með lyfið sem lækinn ávísar.**

2 Láttu pakkninguna ná stofuhita, safnaðu fylgihlutunum saman og þvoðu hendurnar

Þú skalt bíða í 15 mínútur þangað til pakkningin nær stofuhita.

Það er sársaukafyllra þegar kalt lyf er gefið með inndælingu.



15 mínútur

Finndu þessa hluti til ásamt pakkningunni og finndu hreinan, sléttan flöt þar sem þú getur undirbúið og gefið skammtinn.

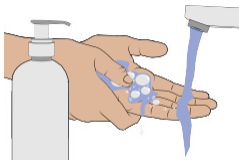


Ílát fyrir
oddhvassa
hluti



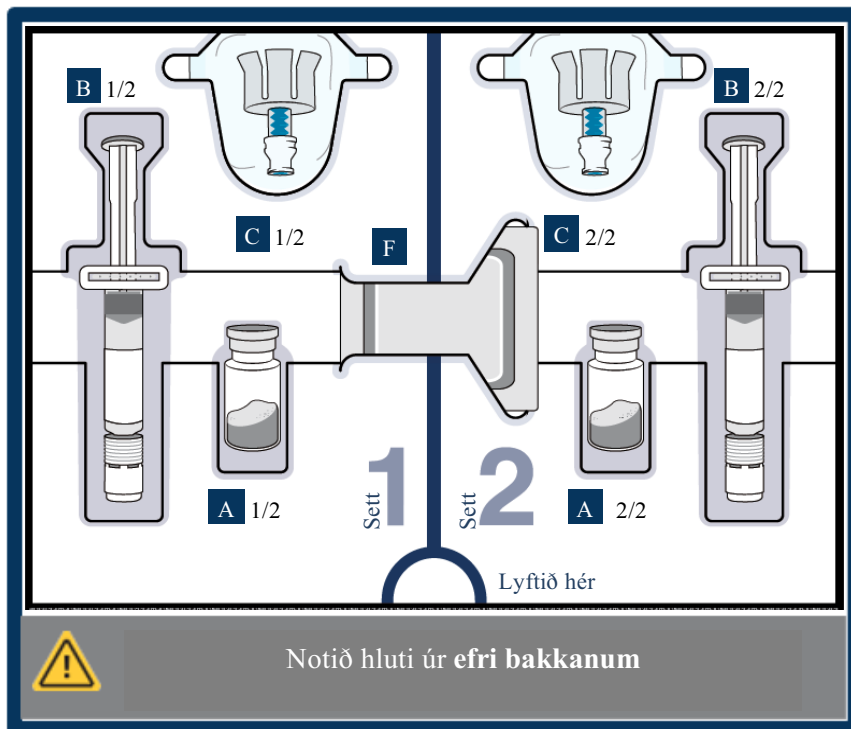
Grisja,
bómullar-
hnoðri eða
sárabindi

Þvoðu hendurnar með sápu og vatni.



Blandaðu saman stofni og vökva (Blöndun)

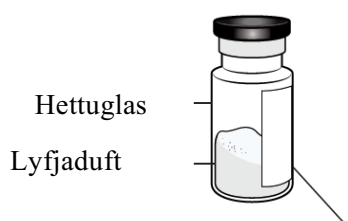
Byrjaðu með efri bakkanum



3 Taktu hettuglas 1, áfyllta sprautu 1 og millistykki fyrir hettuglas 1 úr pakkingunni



4a Farðu yfir lyfið og hettuglasið

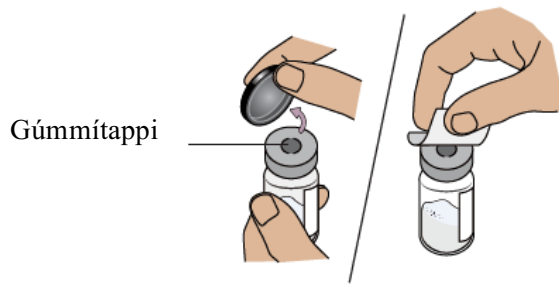


- ✓ Óskemmt?
- ✓ Engar sjáanlegar agnir?
- ✓ Ekki útrunnið?

Skoðaðu miðann á hettuglasinu til **að ganga úr skugga um að lyfið sé ekki útrunnið**.
Skoðaðu stofninn. Hann á að vera hvítur/beinhvítur og getur litið út eins og heil eða brotin kaka.

⚠ Ekki nota ef lyfið er útrunnið, skemmt eða inniheldur agnir

4b Taktu plasthettuna af og hreinsaðu hettuglasið



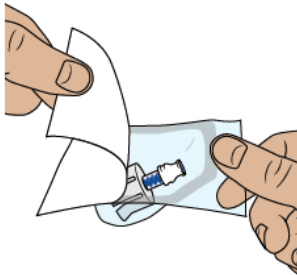
Taktu plasthettuna af og **hreinsaðu gúmmítappann á hettuglasinu** með sprittþurrku.

⚠ Ekki nota ef hettuna vantar á hettuglasið

⚠ Ekki snerta hreina gúmmítappann

Láttu hettuglasið á hreinan og sléttan flöt.

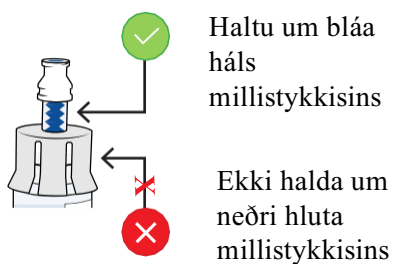
5a Láttu millistykkið nema við hettuglasið



Opnaðu pakkninguna með millistykkinu og taktu úr pakkningunni.



Millistykkið fest:



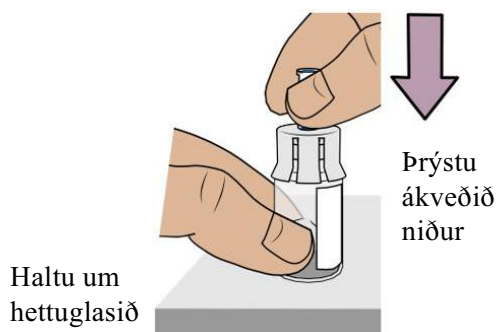
Haltu um bláa háls millistykkisins

Ekki halda um neðri hluta millistykkisins

Haltu um bláa háls millistykkisins og settu millistykkið ofan á hettuglasið.

⚠ Ekki snerta millistykkið að innanverðu til að það haldist hreint og forðastu beitta hlutann

5b Festu millistykkið við hettuglasið



Haltu um hettuglasið með annarri hendi. **Þrýstu millistykkinu ákveðið niður** svo það smelli á sinn stað (þú gætir fundið smá mótstöðu).

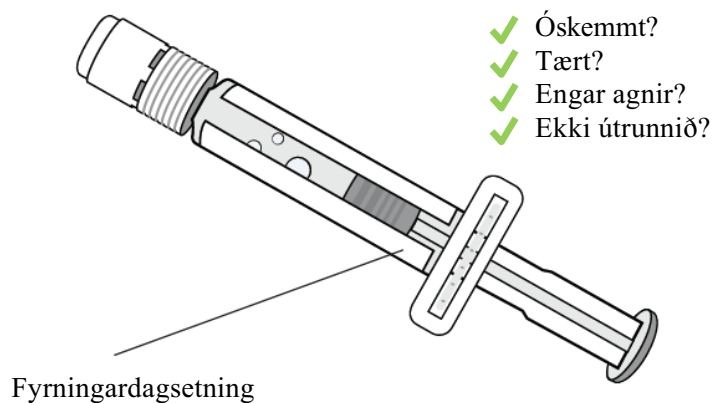
5c Hreinsaðu millistykkið



Hreinsaðu efsta hluta millistykkisins með sprittþurrku

6 Skoðaðu áfylltu sprautuna

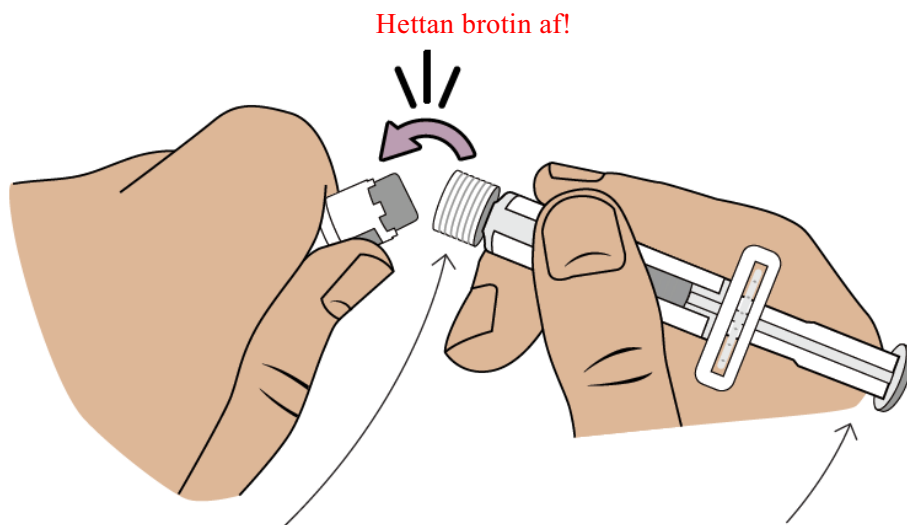
Vertu viss um að lyfið sé ekki útrunnið. Athugaðu hvort sæfða vatnið í áfylltu sprautunni sé tært.



⚠ Ekki nota ef þú sérð kekki, agnir, mislitun eða ef lyfið er útrunnið

7 Brjóttu hvítu hettuna á sprautunni af

Brjóttu hvítu hettuna á áfylltu sprautunni af, eftir gatalínunni.



⚠ Ekki snerta enda áfylltu sprautunnar

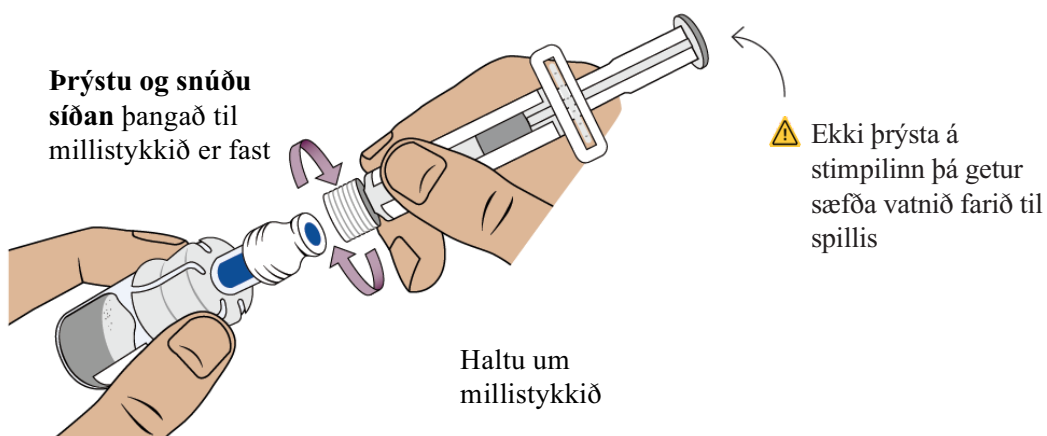
⚠ Ekki þrýsta á stimpilinn þá getur sæfða vatnið farið til spillis

8 Tengdu áfylltu sprautuna við millistykkið

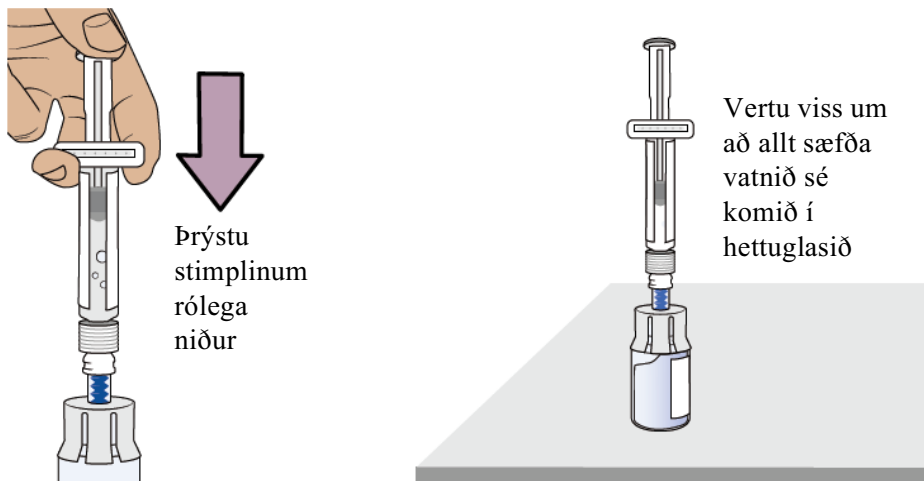
Taktu hettuglasið með lyfinu og áföstu millistykkinu.

Láttu enda áfylltu sprautunnar nema við bláa hringinn á millistykkinu.

Þrýstu og snúðu áfylltu sprautunni á millistykkið eins langt og hægt er. Meðan snúið er vertu viss um að þú haldir um millistykkið.



9 Sæfða vatninu er nú sprautað í hettuglasið



Þrýstu stimplinum *rólega* alveg niður til að sprauta öllu sæfða vatninu í hettuglasið (stimpillinn færast aðeins upp, það er eðlilegt).

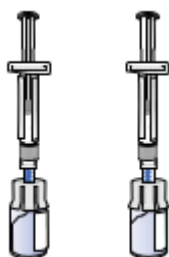
Settu áfylltu sprautuna sem er tengd við hettuglasið til hliðar á slétt yfirborð.

10 Útbúðu hettuglas 2, áfyllta sprautu 2, og millistykki fyrir hettuglas 2

Taktu **hettuglas 2**, **áfyllta sprautu 2**, og **millistykki fyrir hettuglas 2** úr pakkningunni.

⚠ Mikilvægt:

Sjáðu bls. 13 og endurtaktu skref 4 til 9 til að útbúa hettuglas 2.



Hettuglas 1 Hettuglas 2

Bíddu og gáðu hvort þú sért með hettuglas 1 og hettuglas 2 tilbúin

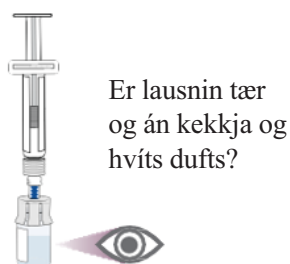
Þú verður að hafa bæði hettuglösini tilbúin til þess að geta haldið áfram í skref 11.

11 Þyrllaðu til að blanda lyfið

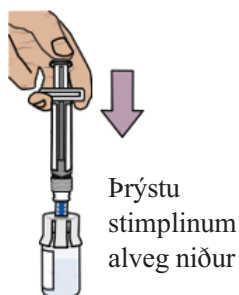


⚠ Ekki hrista hettuglösinn

Haltu einni áfylltri sprautu í hvorri hendi og **þyrllaðu báðum hettuglösunum gætilega með hringlaga hreyfingu** þangað til stofninn er alveg uppleystur. Þetta getur tekið allt að **2 mínútur**. **Hvorki má hrista né sveifla hettuglösunum kröftuglega.**

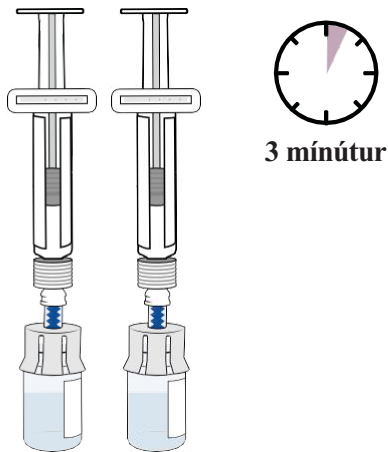


Þegar lyfið hefur blandast á það að vera tært. Ef svo er ekki á að endurtaka þetta skref þar til lausnin er tær.



Þrýstu stimplinum aftur niður á hvoru hettuglasi fyrir sig til að vera viss um að allur vökvinn sé í hettuglasinu þar sem einhver vökví getur hafa færst aftur upp í sprautuna (stimpillinn færir aðeins upp, það er eðlilegt).

12 Bíddu þangað til loftbólurnar hverfa



Láttu bæði hettuglösin til hliðar þangað til loftbólurnar hverfa.

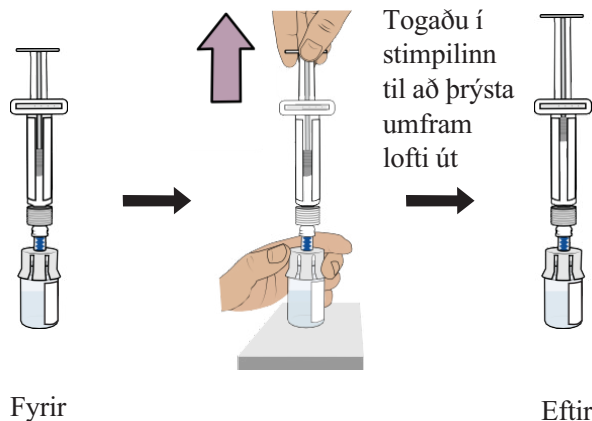
Það getur tekið allt að 3 mínútur.

⚠ Áður en þú heldur áfram, vertu viss um að lyfið í hettuglasinu:

- ✓ Sé tært til ópallýsandi og litlaust til örlítið brúngult
- ✓ Innihaldi hvorki kekki né óuppleyst duft
- ✓ Innihaldi ekki stórar loftbólur

Það er í lagi þótt lítilsháttar froða (litlar loftbólur) sé í kringum brúnir hettuglassins

13 Undirbúðu hettuglösin með því að fjarlægja umfram loft

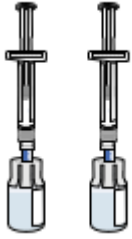


Byrjaðu með annað hettuglasið. Með hettuglasið í uppréttri stöðu skaltu **toga stimpilinn gætilega** að enda bolsins en gættu þess að toga stimplinum ekki út úr sprautunni.

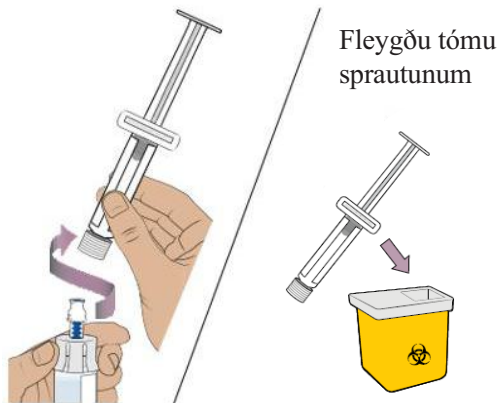
Ábending: Í þessu skrefi er eingöngu verið að þrýsta umfram lofti úr hettuglasinu til þess að minnka þrýstinginn í hettuglasinu og koma í veg fyrir að lyf fari til spillis þegar sprautan er hreyfð.

Mikilvægt:

⚠ Þessi skref eru fyrir **bæði** hettuglösin. Stoppaðu og gáðu hvort **bæði** hettuglösin séu tilbúin áður en haldið er áfram.

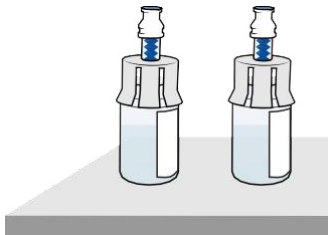


14 Taktu áfylltu sprautuna af hettuglasinu



Haltu um millistykkin og skrófaðu **báðar** sprauturnar af hettuglösunum.

Fleygðu **báðum** sprautunum í ílát fyrir oddhvassa hluti.

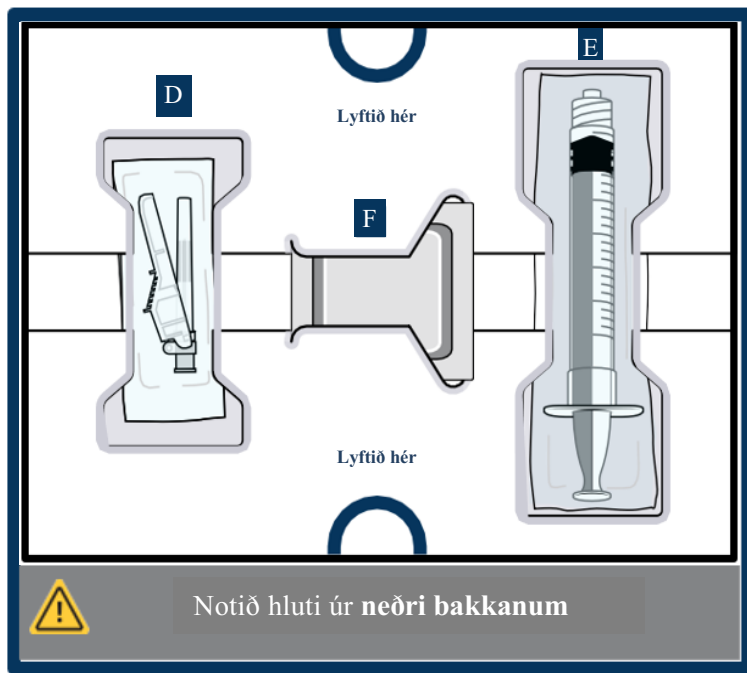


Þú átt að hafa 2 hettuglös af blönduðu og tilbúnu lyfi til til þess að hægt sé að sameina þau í næsta skrefi.

Sameinaðu innihald beggja hettuglasanna (Sameining)

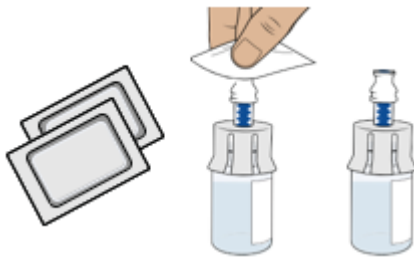
Fyrir næsta skref þarftu:

- Blandað hettuglas 1 og hettuglas 2
- Hluti úr neðri bakka



15 Hreinsaðu efsta hluta beggja millistykkja

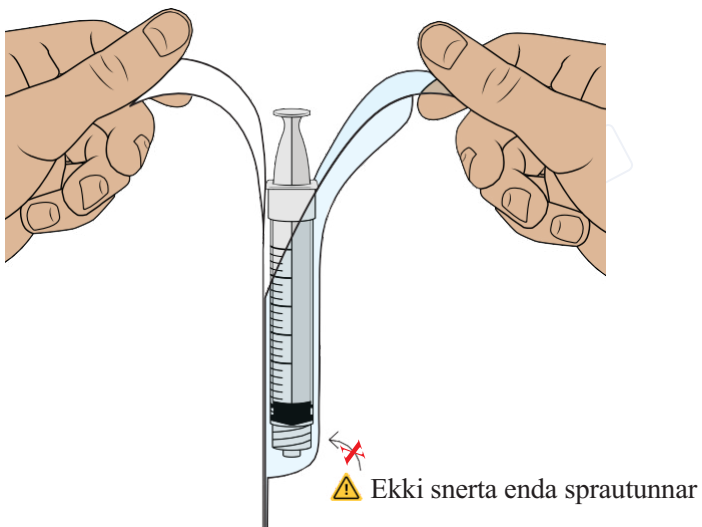
Hreinsaðu efsta hluta millistykkjanna með 2 nýjum sprittþurrkum úr neðri bakkanum.



16 Taktu tómu skammtasprautuna úr pakkningunni

Náðu í tómu skammtasprautuna í neðri bakkanum og taktu hana úr pakkningunni.

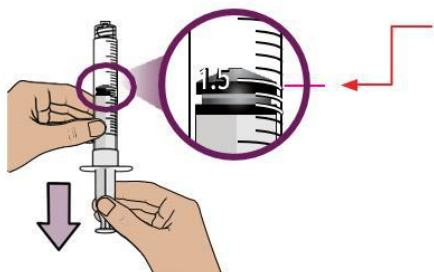
Þú notar skammtasprautuna til að mæla magn lyfsins sem þú þarft (samkvæmt ávísuðum skammti).



17 Dragðu loft inn í skammtasprautuna

⚠ Þú verður að gera það til þess að vera viss um að jafn þrýstingur sé í hettuglasinu og þú fáir nákvæman skammt.

Haltu skammtasprautunni upp á við og togaðu í stimpilinn til þess að **draga upp 1,5 ml af lofti**.



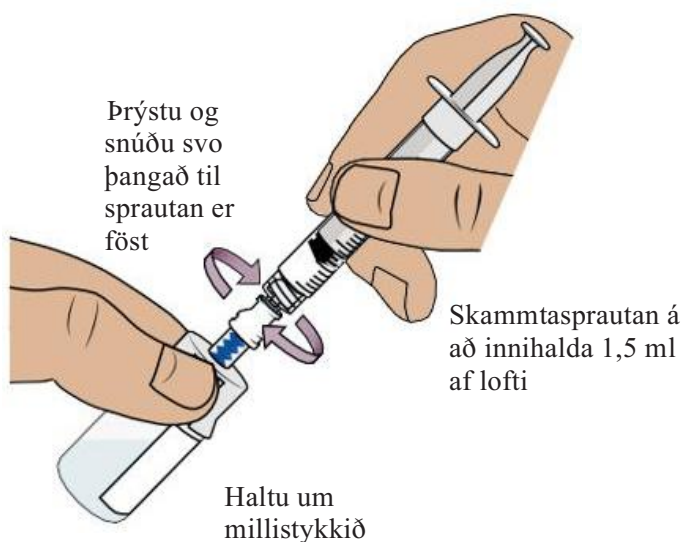
Efsta brún stimpilsins

Togaðu í stimpilinn þangað til efsta brún stimpilsins nemur við 1,5 ml

Ábending: Hvert strik á skammtasprautunni er 0,1 ml

18 Tengdu skammtasprautuna við annað hettuglasið

Haltu um millistykkið og skrófaðu skammtasprautuna á eins og hægt er.



Þrýstu og snúðu svo þangað til sprautan er föst

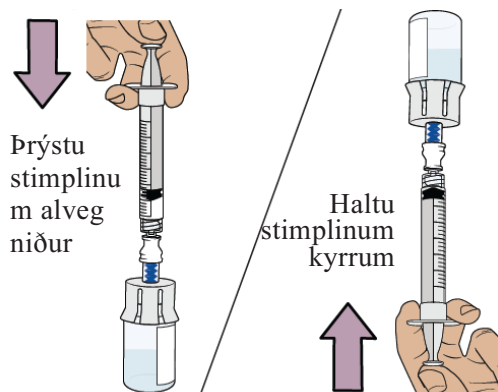
Skammtasprautan á að innihalda 1,5 ml af lofti

Haltu um millistykkið

19 Þrýstu lofti inn í hettuglasið og snúðu því síðan á hvolf

Þrýstu stimplinum alveg niður til að dæla lofti í hettuglasið.

Haltu stimplinum síðan kyrrum með þumlinum og hvolfdu hettuglasinu.



Þrýstu stimplinu m alveg niður

Haltu stimplinum kyrrum

20 Dragðu allt lyfið úr hettuglasi 1 upp

Togaðu stimpilinn til baka. **Hættu við 1,5 ml.**

Þetta tryggir að allt lyfið úr hettuglasinu sé í skammtasprautunni.

⚠ Ekki þrýsta stimplinum lengra en 1,5 ml. **Hættu við 1,5 ml.**

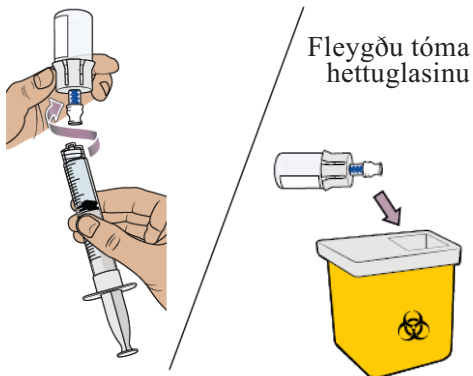
⚠ Gættu þess að toga stimpilinn ekki úr skammtasprautunni.



21 Taktu hettuglas 1 af skammtasprautunni

Haltu um millistykkið og skrófaðu fylltu skammtasprautuna af hettuglasinu.

Fleygðu **tóma** hettuglasinu í ílát fyrir oddhvassa hluti.



22 Festu skammtasprautuna við hettuglas 2

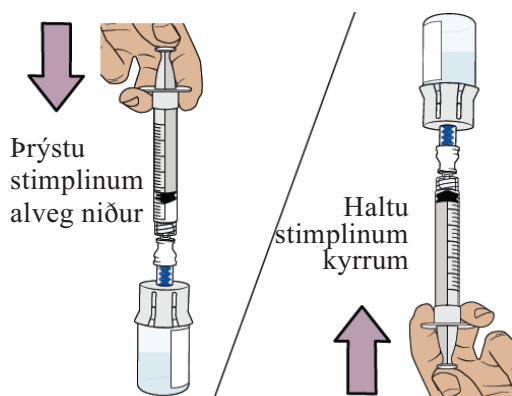
Haltu um millistykkið á hettuglasi 2 og skrúfaðu skammtasprautuna sem er næstum full á millistykkið eins og hægt er.



23 Sprautaðu öllu lyfinu í seinna hettuglasið og hvolfdu því síðan

Þrýstu stimplinum *rólega* alveg niður til þess að færa **allt lyfið í hettuglasið** til að tryggja nákvæmni við skömmtnun. Þetta sameinar lyfið úr báðum hettuglösunum.

Haltu síðan stimplinum kyrrum með þumlinum og hvolfdu hettuglasinu.

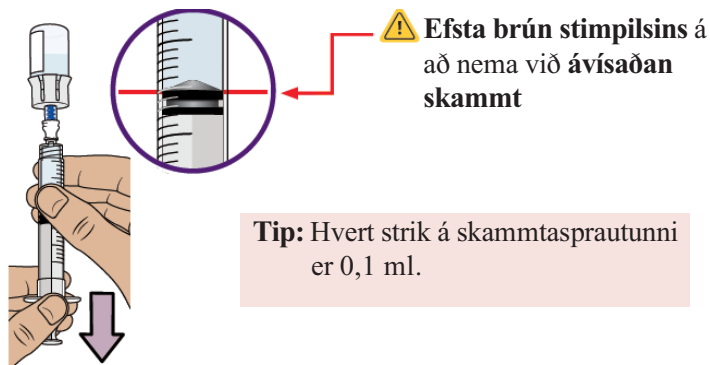


Dragðu upp ávísaðan skammt (Dragið upp)

24 Togaðu í stimpilinn til að draga upp skammtinn

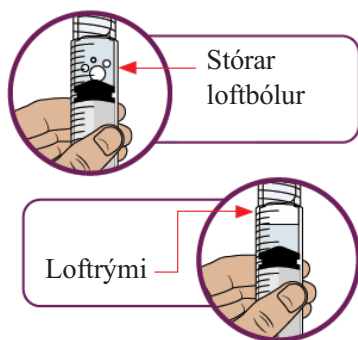
Togaðu stimpilinn rólega upp með hettuglasið og skammtasprautuna á hvolfi.

Hættu þegar magnið í ml er sama og ávísað magn.



25 Gáðu að loftbólum og loftrými

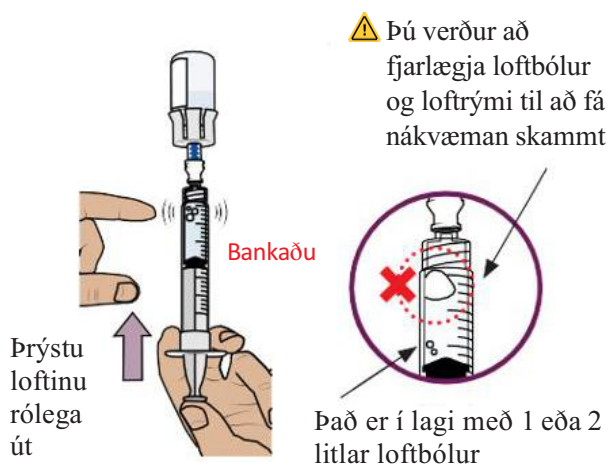
Athugaðu hvort þú sjáir stórar loftbólur eða loftrými í sprautunni. Þú fjarlægir umfram loft í næsta skrefi.



26 Fjarlægðu loftbólur og loftrými

Ef þú sérð loftbólur eða loftrými skaltu banka létt á skammtasprautuna til að loftið færist upp.

Þrýstu rólega á stimpilinn til að fjarlægja umfram loft.



27 Berðu magnið saman við ávísaðan skammt

Þegar allt umfram loft hefur verið fjarlægt skaltu **bera magnið saman við ávísaðan skammt**.

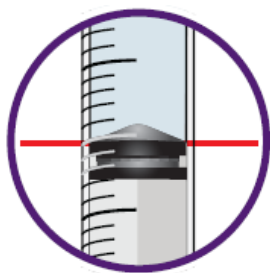
Ef sprautan inniheldur ekki ávísað magn skaltu toga stimpilinn *rólega* til baka aftur til að draga meira af lyfinu upp.



Endurtaktu skref 24 til 26 þangað til þú hefur fengið **ávísaðan skammt** og engar stórar loftbólur eru sjáanlegar.

28 Staðfestu ávísaðan skammt

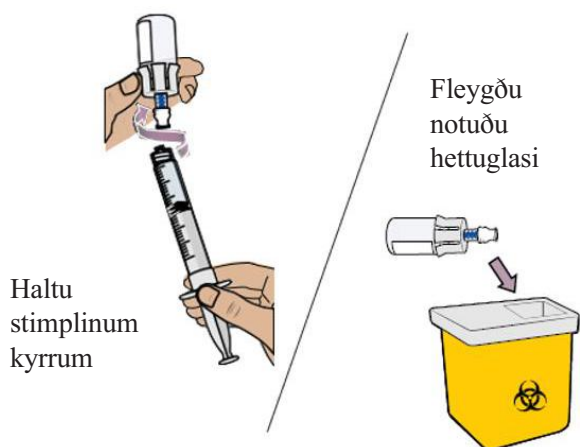
Áður en þú heldur áfram skaltu ganga úr skugga um að skammtasprautan innihaldi ávísaðan skammt.



Efsta brún
stimpilsins á að
nema við
ávísaðan skammt

⚠ Ef magnið samsvarar ekki ávísuðum skammti skaltu endurtaka skref 24 til 27.

29 Taktu skammtasprautuna af hettuglasinu og settu hana til hliðar



Haltu
stimplinum
kyrrum

Fleygðu
notuðu
hettuglasi

Haltu stimplinum kyrrum með annarri hendi. Haltu um millistykkið með hinni og losaðu áfylltu skammtasprautuna af hettuglasinu.

Fleygðu hettuglasinu í ílát fyrir oddhvassa hluti.

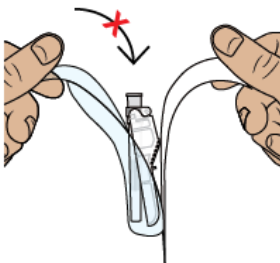


Leggðu fylltu skammtasprautuna á hreinan, sléttan flöt.

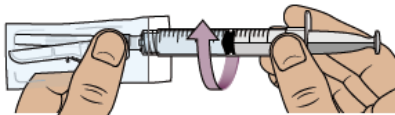
⚠ Ekki snerta enda skammtasprautunnar eða láta endann komast í snertingu við neitt.

30 Festu inndælingarnálina

⚠ Ekki snerta tengihluta nálarinnar



Taktu nálina úr neðri bakkanum og opnaðu pakkinguna.



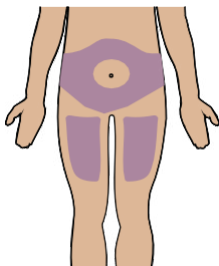
Taktu um neðri hluta nálarinnar meðan hún er enn í pakkingunni og festu hana á sprautuna með því að snúa skammtasprautunni. Fjarlægðu nálarpakkinguna.



Færðu öryggishlífina frá nálinni og í átt að sprautunni eins og sýnt er. Láttu skammtasprautuna á hreinan, sléttan flöt.

⚠ Ekki taka hettuna af nálinni

31 Veldu inndælingarstað og hreinsaðu hann



Veldu inndælingarstað á kvið eða ofanverðu læri. Ef kviður er valinn á að forðast 5 cm svæði í kringum nafla.

Veldu nýjan stað fyrir hverja inndælingu.

- ⚠ Ekki gefa inndælingu í húð sem er sködduð, aum, marin eða rauðfleckótt
- ⚠ Ekki gefa inndælingu í gegnum fatnað.



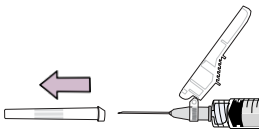
Hreinsaðu inndælingarstaðinn með nýrri sprittþurrku.

- ⚠ Ekki snerta inndælingarstaðinn aftur

Nú má gefa lyfið með inndælingu.

Gefið lyfið með inndælingu

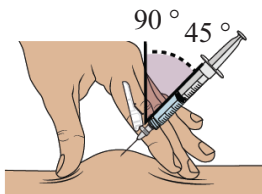
32 Gefðu lyfið með inndælingu (Inndæling)



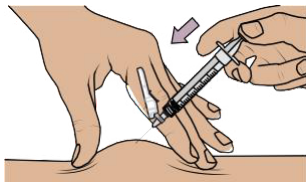
Togaðu hettuna beint af nálinni.

Fleygðu hettunni.

- ⚠ Ekki snerta stimpilinn fyrr en rétt áður en þú sprautar til þess að ekkert lyf tapist



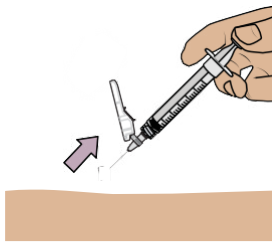
Klíptu varlega um húðfellinguna þar sem þú gefur inndælinguna. Stingdu nálinni inn **með snöggri hreyfingu með 45° til 90° horni**. Þetta hjálpar þér við að gefa inndælinguna undir húð.



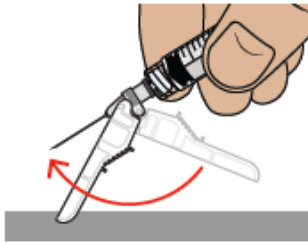
Þrýstu á stimpilinn með hægum, stöðugum þrýstingi alveg niður þar til skammtasprautan er orðin tóm. **Gakktu úr skugga um að allt lyfið hafi verið gefið.**

Núna getur þú sleppt húðfellingunni.

- ⚠ Haltu fingrunum frá nálinni allan tímann.



Dragðu nálina úr húðinni með sama halla og henni var stungið inn með og haltu stimplinum niðri á meðan.



Til þess að setja öryggishlífina aftur á skaltu þrýsta henni á móti sléttu yfirborði þangað til þú heyrir smell og sérð að nálin er hulin.



Fleygðu skammtasprautunni og notuðum hlutum í ílát fyrir oddhvassa hluti.
⚠ Ekki taka nálina af skammtasprautunni

Förgun Winrevair

Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið. Gangið úr skugga um að fylgja staðbundnum reglum um förgun lyfjaleifa og/eða úrgangs þar sem þær geta verið frábrugðnar eftirfarandi almennum ráðleggingum.

- Fleygðu notuðum hettuglösum (m.a. afgangslausn af Winrevair), nál, hettuglösum og nálarhettum og notuðum sprautum í ílát fyrir oddhvassa hluti.
- Ekki fleygja Winrevair hettuglösum, sprautum eða nálum með heimilissorpi.
- **Ekki endurnýta neitt úr pakkningunni.** Lyfið er einnota.
- **Mikilvægt:** Geymdu ílát fyrir oddhvassa hluti þar sem börn og gæludýr ná ekki til.



Ef þú ert ekki með ílát fyrir oddhvassa hluti geturðu notað ílát til heimilisnota, það er:

- sem gert er úr slitþolnu plasti,
- sem hægt er að loka með þéttu loki án þess að oddhvassir hlutir stingist út,
- sem er í uppréttri stöðu og stöðugt meðan á notkun stendur,
- sem er þétt og
- sem er vel merkt til að vara við að það innihaldi hættulegan úrgang.

Þegar ílátið er orðið næstum fullt þarftu að fylgja staðbundnum leiðbeiningum um hvernig eigi að farga ílátinu.

⚠ Ekki setja ílátið í endurvinnslu

Algengar spurningar

Hvað á ég að gera ef blæðir úr stungustaðnum?

Þú skalt strax þrýsta létt með bómullarhnoðra eða sárbindi á húðina. Ef ekki hættir að blæða skaltu strax hringja í lækinn eða lyfjafræðing.

Hvar get ég séð upplýsingar um ávísað magn?

Ávísað magn í ml kemur fram á miðanum frá apótekinu. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú finnur ekki ávísað magn.

Hvað á ég að gera ef lyf fer á húðina eða á vinnusvæðið fyrir slysi?

Þvoðu svæðið strax vandlega með sápu og vatni.

Hvað á ég að gera ef ég er ekki viss um hvort ég hafi gefið ávísað magn?

Hringdu í lækinn eða lyfjafræðing.

Hvað á ég að gera ef stimpill skammtasprautunnar hreyfist sjálfkrafa þegar ég reyni að draga lyf upp úr hettuglasinu?

Engar áhyggjur þótt stimpilinn hreyfist aðeins þegar þú fyllir skammtasprautuna með lyfinu.

Haltu stimplinum kyrrum með annarri hendi til þess að koma í veg fyrir að hann hreyfist.

Skrúfaðu hettuglasið af skammtasprautunni með hinni hendinni. Þegar það hefur verið losað er öruggt að sleppa stimplinum.

Þú getur komið í veg fyrir að stimpilinn hreyfist sjálfkrafa með því að þrýsta lofti í hettuglasið áður en þú fyllir skammtasprautuna með lyfinu. Sjá skref 17 til 28 fyrir frekari leiðbeiningar.

Hvað á ég að gera ef hlutir í pakkningunni hafa orðið fyrir skemmdum (t.d. mislitaðir, skýjaðir eða innihalda agnir)?

Ef hlutir í pakkningunni hafa orðið fyrir skemmdum skaltu ekki nota þá. Hringdu í lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýja pakkningu.

Hvað á ég að gera ef lyfið er ekki tært eftir blöndun?

Ekki nota lyfið ef þú hefur þyrlað lyfinu í hettuglasinu í um 2 mínútur og látið það standa í 3 mínútur, og lyfið í hettuglasinu er ennþá skýjað eða inniheldur kekki, duft eða aðskotaagnir. Hringdu í lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýja pakkningu.

Hvað á ég að gera ef sæfða vatnið næst ekki úr áfylltu sprautunni?

Athugaðu hvort millistykki fyrir hettuglas sé vel fest við hettuglasið. Ef svo er ekki skaltu halda við hettuglasið og þrýsta millistykkinu ákveðið niður til að ganga úr skugga um að millistykkið geri örugglega gat á gúmmítappa hettuglassins.

Hvað á ég að gera ef ég missi hluti sem eru í pakkningunni?

Ekki nota hluti sem hafa skemmt. Ef þú ert ekki viss, hringdu í lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýja pakkningu.

Get ég notað pakkninguna ef hún hefur ekki verið í kæli?

Ef ónotuð pakkning hefur ekki verið í kæli í lengri tíma skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú byrjar að nota lyfið.

Verð ég að nota blandaða lyfið strax?

Ráðlagt er að gefa lyfið með inndælingu strax eftir blöndun en ekki meira en 4 klst. eftir blöndun. Ef það hafa liðið meira en 4 klst. skaltu farga blandaða lyfinu. Ef þú ert með spurningar eða ef eitthvað er óljóst fyrir undirbúninginn skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Hvernig get ég fengið hjálp við undirbúning og gjöf lyfsins?

Ef þú ert með spurningar um hvernig eigi að gefa Winrevair á réttan hátt eða ef þú þarft frekari upplýsingar skaltu hringja í lækinn eða lyfjafræðing.

Fyrir allar aðrar upplýsingar um lyfið skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing eða umboðsmann markaðsleyfishafans. Upplýsingar um umboðsmann eru í fylgiseðlinum: Upplýsingar fyrir sjúkling.

Bæklingurinn var síðast endurskoðaður MM/YYYY

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Winrevair 45 mg stungulyfsstofn, lausn

Winrevair 60 mg stungulyfsstofn, lausn
sotatercept

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Winrevair og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Winrevair
3. Hvernig Winrevair er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Winrevair
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Winrevair og við hverju það er notað

Winrevair inniheldur virka efnið sotatercept.

Það er notað ásamt öðrum meðferðum við lungnaháþrýstingi hjá **fullorðnum**. Lungnaháþrýstingur er tegund hás blóðþrýstings í lungnaslagæðum. Við lungnaháþrýsting verða þessar æðar þrengri sem gerir það erfiðara að dæla blóði í gegnum þessar æðar og veldur þannig einkennum eins og þreytu, sundli og öndunarerfiðleikum.

Winrevair vinnur á orsökum lungnaháþrýstings sem valda þrengingu æða í lungunum sem auðveldar hjartanu að dæla blóði til lungnanna og hægir á framgangi sjúkdómsins. Lyfið getur dregið úr einkennum lungnaháþrýstings, hjálpað þér að lifa lengur og dregið úr þörf fyrir lungnaígræðslu eða sjúkrahúsinnlögn vegna lungnaháþrýstings.

2. Áður en byrjað er að nota Winrevair

Ekki má nota Winrevair

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir sotatercepti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef fjöldi blóðflagna í blóðinu er ítrekað mjög lágur.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Winrevair getur aukið magn hemóglóbíns í blóði, fækkað blóðflögum í blóði eða aukið hættuna á blæðingu.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Winrevair er notað ef þú ert með:

- **hátt gildi hemóglóbíns í blóði** (prótein í rauðum blóðkornum sem flytur súrefni).

Þetta getur aukið líkur á myndun blóðtappa sem getur stíflað blóðæðar. Læknirinn athugar gildi hemóglóbíns reglulega með blóðþrófum fyrir hvern skammt við fyrstu 5 skammta Winrevair eða lengur ef þörf krefur og reglulega meðan á notkun lyfsins stendur.

- **fækkun blóðflagna í blóði** (blóðfrumur sem stuðla að blóðstorknun).
Þetta getur orðið til þess að mar kemur auðveldlega fram, langvarandi blæðing úr sárum og blóðnasir. Lækninn athugar fjölda blóðflagna reglulega með blóðþrófum fyrir hvern skammt við fyrstu 5 skammta Winrevair eða lengur ef þörf krefur og reglulega meðan á notkun lyfsins stendur. Ef fjöldi blóðflagna í blóði er ítrekað mjög lágur getur verið að læknirinn hefji ekki meðferð.
- **teikn og einkenni alvarlegra blæðinga:**
 - viðvarandi höfuðverkur
 - ógleði
 - slappleiki
 - svartar eða tjörukenndar hægðir
 - blóð í hægðum
 - hárautt blóð við uppköst eða hósta
 - viðvarandi krampi í kvið
 - verulegur bakverkur
 - óeðlilega miklar tíðablæðingar

Þessi teikn og einkenni alvarlegra blæðinga geta komið fram ef þú tekur Winrevair og auknar líkur eru ef þú tekur Winrevair samhliða ákveðnum lyfjum. Læknirinn upplýsir þig um hvernig þú getur þekkt þessi teikn og einkenni. Þú skalt ræða við lækninn ef eitthvert þessara teikna eða einkenna kemur fram. Alvarlegar blæðingar geta leitt til sjúkrahúsinnlagna, þörf á blóðgjöf eða annarra meðferða og geta verið lífshættulegar.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglingum yngri 18 ára lyfið. Ekki er vitað hvort lyfið sé öruggt og hafi áhrif hjá þeim sem eru yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Winrevair

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga:

Winrevair getur skaðað fóstur.

Lyfið er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu. Læknirinn á að gera þungunarpróf áður meðferð hefst og þú átt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt af Winrevair. Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi um getnaðarvarnir sem hæfa þér.

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú verður þunguð eða ef þú heldur að þú sért þunguð meðan á notkun lyfsins stendur.

Brjóstagið:

Ekki er þekkt hvort Winrevair skilst út í brjóstamjólk. Þú skalt ekki vera með barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt af Winrevair. Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi hvernig best sé að næra barnið.

Frjósemi:

Winrevair getur dregið úr frjósemi hjá konum og körlum.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að lyfið hafi áhrif á hæfni til akstur og notkunar véla.

Winrevair inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Winrevair inniheldur polýsorbit 80

Lyfið inniheldur 0,20 mg af polýsorbit 80 í hverjum ml af blandaðri lausn. Polýsorbit geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Látið lækinn vita ef þú ert með þekkt ofnæmi.

3. Hvernig Winrevair er gefið

Ráðlögð skammtaáætlun er ein inndæling á 3 vikna fresti.

Læknirinn fylgist með skammtinum

- Skammtur Winrevair fer eftir líkamspýngd og blóðprófum. Þú munt hefja meðferðina með 0,3 mg/kg skammti sem verður svo aukinn í 0,7 mg/kg.
- Læknirinn mun taka blóðpróf fyrir hvern skammt við fyrstu 5 skammtana eða lengur ef þörf krefur og reglulega meðan á notkun Winrevair stendur. Það er til þess að læknirinn geti fylgst með þér og fundið sem bestan skammt fyrir þig.
- Læknirinn getur breytt skammtinum, seinkað meðferð eða hætt meðferð eftir því hvernig þú svarar meðferð með Winrevair.

Hvernig er Winrevair gefið

Winrevair er gefið með inndælingu undir húð, eingöngu á þessa inndælingarstaði:

- **Kvið**, a.m.k. 5 cm frá nafla **eða**
- **ofanvert læri** **eða**
- **upphandlegg**

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þar sem læknir eða annar heilbrigðisstarfsmaður gefur lyfið er mjög ólíklegt er að þú fáið rangan skammt af Winrevair. Ef þú hefur áhyggjur skaltu hins vegar láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita.

Ef þú missir af heimsókn til að fá Winrevair

Ef þú missir af heimsókn til að fá Winrevair skaltu hringja í lækinn tafarlaust til þess að fá nýjan tíma.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir:

Leitaðu **tafarlaust** til læknisins eða lyfjafræðings ef þú tekur eftir:

- Mari sem kemur auðveldlega fram, langvarandi blæðingu úr sári og blóðnösum. Þetta geta verið merki um fækkun blóðflagna (blóðflagnafæði). Þetta kemur fram í blóðprófum.

Auk þess gerir læknirinn reglulega blóðpróf til að athuga hvort þú sért með:

- Hátt gildi hemóglóbíns.

Alvarlegar aukaverkanir fyrir ofan geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir:

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðing ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur
- Blóðnasir
- Háræðaslit (háræðavíkkun)
- Niðurgangur
- Sundl
- Húðútbrot
- Blæðing frá tannholdi
- Bakverkur
- Blæðing í meltingarvegi (maga, þörmum eða endaparmi) sem getur komið fram sem blóðug uppköst eða blóð í hægðum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hár blóðþrýstingur
- Hörundsroði
- Ljósar eða hvítar skellur á húðinni (vanlitun húðar)
- Kláði á stungustað
- Þvagfærasýking (í nýrum, þvagblöðru eða þvagrás) sem getur valdið verkjum í mjóbaki eða kvið og sviða við þvaglát
- Viðkvæmar æðar eða æðavíkkun í ristli (æðavíkkunarsepi í ristli)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Samveita innan lungna (ástand þar sem blóð berst framhjá hefðbundinni leið um lungun sem getur leitt til minna súrefnisflæðis um líkamann)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Uppsöfnun á vökva sem umlykur hjartað (vökvæsöfnun í gollurshúsi)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Winrevair

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C–8°C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Gefa á lyfið strax eftir blöndun stofnsins með sæfðu vatni fyrir stungulyf en eigi síðar en 4 klst. eftir blöndun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi m.a. efni sem notað er við blöndun og lyfjagjöf í samræmi við gildandi reglur. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Winrevair inniheldur

- Virka efnið er sotatercept. Hvert hettuglas inniheldur 45 mg eða 60 mg af sotatercepti. Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 50 mg af sotatercepti.
- Önnur innihaldsefni eru sítrónusýrueinhýdrat (E330), natríumsítrat (E331) (sjá kafla 2 Winrevair inniheldur natríum), polýsorbit 80 (E433) (sjá kafla 2 Winrevair inniheldur polýsorbit 80) og súkrósi.

Lýsing á útliti Winrevair og pakkingastærðir

Winrevair er stungulyfsstofn, lausn (stungulyfsstofn). Hvítur/beinhvítur stofn er í 2 ml glerhettuglasi með 45 mg eða 60 mg af sotatercepti.

Winrevair 45 mg er fáanlegt í:

- Pakkningu með 1 hettuglasi með 45 mg af stofni
- Pakkningu með 2 hettuglösum með 45 mg af stofni.

Winrevair 60 mg er fáanlegt í:

- Pakkningu með 1 hettuglasi með 60 mg af stofni
- Pakkningu með 2 hettuglasi með 60 mg af stofni

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/YYYY}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Winrevair stungulyfsstofn, lausn á að blanda fyrir notkun og gefa sem staka inndælingu í samræmi við þyngd sjúklings (sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfsins fyrir leiðbeiningar um blöndun og lyfjagjöf).

Leiðbeiningar um blöndun

- Takið pakkninguna úr kæli og bíðið í 15 mínútur til þess að lyfið nái stofuhita fyrir undirbúning.
- Skoðið hettuglasið til að vera viss um að lyfið sé ekki komið fram yfir fyrningardagsetningu. Stofninn á að vera hvítur/beinhvítur og getur litið út eins og heil eða brotin kaka.
- Takið lokið af hettuglasinu með stofninum og strjúkið af tappanum með sprittþurrku.
- Blandið innihald hettuglassins með sæfðu vatni:
 - Sprautið 1,0 ml af sæfðu vatni í hvert hettuglas með 45 mg af Winrevair
 - Sprautið 1,3 ml af sæfðu vatni í hvert hettuglas með 60 mg af WinrevairEftir blöndun fæst skammtur úr 45 mg hettuglasinu sem er aðeins allt að 0,9 ml af lyfi og skammtur úr 60 mg hettuglasinu sem er aðeins allt að 1,2 ml af lyfi.
Endanlegan styrkur eftir blöndun er 50 mg/ml.
- Þyrlið hettuglasinu gætilega til að blanda lyfið. Hvorki má hrista né sveifla hettuglasinu kröftuglega.
- Látið hettuglasið standa í allt að 3 mínútur til þess að losna við loftbólurnar.
- Skoðið blönduðu lausnina. Þegar hún er alveg blönduð á hún að vera tær til ópallýsandi og litlaus og litlaus til örlítið brúngul og án kekkja og óblandað stofns.
- Ef pakkningu með tveimur hettuglösum hefur verið ávísað eru skrefin í þessum kafla endurtekin fyrir undirbúning seinna hettuglassins.
- Notið blönduðu lausnina eins fljótt og hægt er, ekki síðar en 4 klst. eftir blöndun.

Leiðbeiningar um lyfjagjöf

Winrevair á að gefa með einni inndælingu undir húð.

- Áður en skammtasprautan er undirbúin á að skoða blönduðu lausnina. Blandaða lausnin á að vera tær til ópallýsandi og litlaus til örlítið brúngul og án kekkja og óblandaðs stofns.
- Dragið upp viðeigandi skammt af lyfinu úr einu eða tveimur hettuglösum, fer eftir þyngd sjúklingsins.
- Veljið stungustað á kvið (a.m.k. 5 cm frá nafla), ofanverðu læri eða upphandlegg og þurrkið með sprittþurrku. Veljið nýjan stað fyrir hverja inndælingu, sem er ekki með örum, viðkvæmur eða marinn.
- Inndæling er gerð undir húð.
- Fleygið tömu sprautunni. Ekki má nota sprautuna aftur.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Sjá kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfsins fyrir leiðbeiningar um rekjanleika líffræðilegra lyfja.