

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Winrevair 45 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Winrevair 60 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Winrevair 45 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

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

### Winrevair 60 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

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

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

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

Polvere: polvere di colore da bianco a biancastro.

Solvente: acqua limpida e incolore per preparazioni iniettabili.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

## Posologia

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

### *Dose iniziale raccomandata*

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

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

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

Fascia di peso del paziente (kg)	Volume di iniezione (mL)*	Tipo di kit
30,0 – 40,8	0,2	Kit contenente 1 x flaconcino da 45 mg
40,9 – 57,4	0,3	
57,5 – 74,1	0,4	
74,2 – 90,8	0,5	
90,9 – 107,4	0,6	
107,5 – 124,1	0,7	
124,2 – 140,8	0,8	
140,9 – 157,4	0,9	
157,5 – 174,1	1,0	
174,2 – 180,0	1,1	Kit contenente 1 x flaconcino da 60 mg

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

### *Dose target raccomandata*

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

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

Fascia di peso del paziente (kg)	Volume di iniezione (mL)*	Tipi di kit
30,0 – 31,7	0,4	Kit contenente 1 x flaconcino da 45 mg
31,8 – 38,9	0,5	
39,0 – 46,0	0,6	
46,1 – 53,2	0,7	
53,3 – 60,3	0,8	
60,4 – 67,4	0,9	
67,5 – 74,6	1,0	
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	
96,1 – 103,2	1,4	Kit contenente 2 x flaconcini da 45 mg
103,3 – 110,3	1,5	
110,4 – 117,4	1,6	
117,5 – 124,6	1,7	
124,7 – 131,7	1,8	
131,8 – 138,9	1,9	Kit contenente 2 x flaconcini da 60 mg
139,0 – 146,0	2,0	
146,1 – 153,2	2,1	
153,3 – 160,3	2,2	
160,4 – 167,4	2,3	
167,5 o superiore	2,4	

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

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

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

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

- Il livello di Hgb aumenta di > 1,24 mmol/L (2 g/dL) rispetto alla dose precedente ed è superiore all'ULN.
- Il livello di Hgb aumenta di > 2,48 mmol/L (4 g/dL) rispetto al basale.
- Il livello di Hgb aumenta di > 1,24 mmol/L (2 g/dL) superiore all'ULN.
- La conta delle piastrine si riduce a < 50 x 10<sup>9</sup>/L.

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

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

In caso di posticipi del trattamento di durata > 9 settimane dovuti a una conta delle piastrine costantemente < 50 x 10<sup>9</sup>/L, il medico deve effettuare una rivalutazione del rapporto beneficio/rischio per il paziente prima di riprendere il trattamento.

*Dose dimenticata*

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

### *Anziani*

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

### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Sotatercept non è stato studiato in pazienti affetti da PAH con compromissione renale severa (velocità di filtrazione glomerulare stimata (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR)  $< 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

### *Compromissione epatica*

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

### *Popolazione pediatrica*

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

### Modo di somministrazione

Winrevair è esclusivamente per uso singolo.

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

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

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

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

### Eritrocitosi

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

### Trombocitopenia severa

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

### Sanguinamento grave

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

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

### Limitazione dei dati clinici

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

### Eccipienti con effetti noti

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

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

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

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

### Gravidanza

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

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

### Allattamento

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

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

### Fertilità

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

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

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza sono state cefalea (24,5%), epistassi (22,1%), telangiectasia (16,6%), diarrea (15,3%), capogiro (14,7%), eruzione cutanea (12,3%) e trombocitopenia (10,4%).

Le reazioni avverse gravi riportate con maggiore frequenza sono state trombocitopenia (< 1%) ed epistassi (< 1%).

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

### Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di sotatercept è stata valutata nello studio registrativo STELLAR, uno studio controllato con placebo su 163 pazienti affetti da PAH in trattamento con sotatercept (vedere paragrafo 5.1). La durata mediana del trattamento con sotatercept era di 313 giorni.

Le reazioni avverse riportate con sotatercept sono elencate nella tabella seguente secondo classificazione MedDRA per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come molto

comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ) e molto raro ( $< 1/10\,000$ ).

**Tabella 3: Reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Trombocitopenia <sup>1,2</sup> Emoglobina aumentata <sup>1</sup>
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiro Cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea
	Comune	Sanguinamento gengivale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Telangiectasia <sup>1</sup> Eruzione cutanea
	Comune	Eritema
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Prurito in sede di iniezione
Esami diagnostici	Comune	Pressione arteriosa aumentata <sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Vedere Descrizione delle reazioni avverse selezionate

<sup>2</sup> Comprende “trombocitopenia” e “conta delle piastrine diminuita”

<sup>3</sup> Comprende “ipertensione”, “pressione arteriosa diastolica aumentata” e “pressione arteriosa aumentata”

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Emoglobina aumentata*

Nello studio STELLAR, sono state riportate reazioni avverse di Hgb aumentata (“emoglobina aumentata” e “policitemia”) nell’8,6% dei pazienti che assumevano sotatercept. Sulla base dei dati di laboratorio, si sono verificati aumenti moderati di Hgb ( $> 1,24$  mmol/L (2 g/dL) superiore all’ULN) nel 15,3% dei pazienti che assumevano sotatercept. Gli aumenti di Hgb sono stati gestiti mediante aggiustamenti della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

##### *Trombocitopenia*

È stata riportata trombocitopenia (“trombocitopenia” e “conta delle piastrine diminuita”) nel 10,4% dei pazienti che assumevano sotatercept. Una riduzione severa della conta delle piastrine  $< 50 \times 10^9/L$  si è verificata nel 2,5% dei pazienti che assumevano sotatercept. La trombocitopenia è stata riportata più frequentemente nei pazienti che ricevevano anche infusione di prostaciclinina (21,5%) rispetto ai pazienti che non ricevevano infusione di prostaciclinina (3,1%). La trombocitopenia è stata gestita mediante aggiustamenti della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

##### *Telangiectasia*

È stata osservata telangiectasia nel 16,6% dei pazienti che assumevano sotatercept. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 18,6 settimane. Le interruzioni del trattamento dovute a telangiectasia sono state pari all’1% nel gruppo sotatercept.

##### *Pressione arteriosa aumentata*

È stata riportata pressione arteriosa aumentata nel 4,3% dei pazienti che assumevano sotatercept. Nei pazienti che assumevano sotatercept, la pressione arteriosa sistolica media è aumentata rispetto al basale di 2,2 mmHg e la pressione arteriosa diastolica è aumentata di 4,9 mmHg a 24 settimane.

##### Anziani

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

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

#### Dati sulla sicurezza a lungo termine

Sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine provenienti da studi clinici aggregati di Fase 2 e Fase 3 (n=431). La durata media dell'esposizione era di 657 giorni. Il profilo di sicurezza è risultato generalmente simile a quello osservato nello studio registrativo STELLAR.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### Meccanismo d'azione

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

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

Sotatercept consiste in una proteina di fusione ricombinante omodimerica del recettore dell'attivina di tipo IIA-Fc (ActRIIA-Fc), che agisce come una trappola per ligandi in grado di eliminare l'Attivina-A in eccesso e altri ligandi per ActRIIA, al fine di inibire i segnali dell'attivina. Di conseguenza,

sotatercept ripristina l'equilibrio tra i segnali pro-proliferativi (mediati da ActRIIA/Smad2/3) e anti-proliferativi (mediati da BMPRII/Smad1/5/8) modulando la proliferazione vascolare.

### Effetti farmacodinamici

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

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

### Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

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

Gli endpoint secondari comprendevano miglioramento multicomponente (*multicomponent improvement*, MCI), miglioramento di PVR, miglioramento del peptide natriuretico N-terminale di tipo pro B (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP), miglioramento della FC

dell'OMS, miglioramento del tempo intercorso fino al decesso o alla prima comparsa di eventi di peggioramento clinico.

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

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

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

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

**Tabella 4: Decesso o eventi di peggioramento clinico**

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

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

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

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

### Immunogenicità

Alla Settimana 24 nello studio STELLAR, gli anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) sono stati rilevati in 44/163 (27%) dei pazienti in trattamento con sotatercept. Tra questi 44 pazienti, 12 sono risultati positivi agli anticorpi neutralizzanti contro sotatercept. Non è stata osservata evidenza dell'impatto di ADA su farmacocinetica, efficacia o sicurezza.

### Popolazione pediatrica

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei pazienti affetti da PAH, la media geometrica (coefficiente di variazione % (CV %)) dell'AUC allo stato stazionario e della concentrazione massima allo stato stazionario ( $C_{max}$ ) alla dose di 0,7 mg/kg ogni 3 settimane è stata rispettivamente pari a 171,3 mcg×d/mL (34,2%) e 9,7 mcg/mL (30%). L'AUC e la  $C_{max}$  di sotatercept aumentano proporzionalmente con la dose. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo circa 15 settimane di trattamento. Il rapporto di accumulo dell'AUC di sotatercept era di circa 2,2.

### Assorbimento

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

## Distribuzione

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

## Biotrasformazione

Sotatercept viene catabolizzato dai processi generali di degradazione proteica.

## Eliminazione

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

## Popolazioni specifiche

### *Età, sesso e origine etnica*

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

### *Peso corporeo*

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

### *Compromissione renale*

La farmacocinetica di sotatercept nei pazienti affetti da PAH con compromissione renale da lieve a moderata (eGFR compreso tra 30 e 89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) è risultata paragonabile a quella riscontrata nei pazienti con funzione renale normale (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Inoltre, la farmacocinetica di sotatercept risulta paragonabile tra i pazienti con nefropatia allo stadio terminale (*end-stage renal disease*, ESRD) non-PAH e quelli con funzione renale normale. Sotatercept non è dializzabile durante l'emodialisi. Sotatercept non è stato studiato in pazienti affetti da PAH con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

### *Compromissione epatica*

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

## Tossicità a dosi ripetute

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

infiltrato infiammatorio epatico, deplezione linfoide a livello della milza e infiltrato infiammatorio nel plesso corideo.

#### Tossicità riproduttiva

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

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Acido citrico monoidrato (E330)

Sodio citrato (E331)

Polisorbato 80 (E433)

Saccarosio

#### Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino non aperto

3 anni

## Dopo ricostituzione

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

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

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

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

### Winrevair 45 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

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

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

### Winrevair 60 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

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

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

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Selezione del kit appropriato

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

### Istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione

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

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

#### *Ricostituzione*

- Rimuovere il kit dal frigorifero e attendere 15 minuti per consentire alla(e) siringa(ghe) preriempita(e) e al medicinale di raggiungere la temperatura ambiente prima della preparazione.
  - Controllare il flaconcino per verificare che il medicinale non sia scaduto. La polvere deve essere di colore da bianco a biancastro e può avere l'aspetto di una massa compatta o spezzettata.
  - Rimuovere il coperchio di protezione dal flaconcino contenente la polvere e pulire il tappo di gomma con un tampone imbevuto di alcol.
  - Fissare l'adattatore per flaconcino al flaconcino.
  - Ispezionare visivamente la siringa preriempita per verificare l'assenza di danni o perdite e l'acqua sterile all'interno per accertare che non siano presenti particelle visibili.
  - Rompere il cappuccio della siringa preriempita e collegare la siringa all'adattatore per flaconcino.
  - Iniettare tutta l'acqua sterile dalla siringa collegata al flaconcino contenente la polvere:
    - La siringa preriempita fornita con il flaconcino da 45 mL contiene 1,0 mL di acqua sterile.
    - La siringa preriempita fornita con il flaconcino da 60 mL contiene 1,3 mL di acqua sterile.
- Dopo la ricostituzione, il flaconcino da 45 mg può fornire solo una dose massima di 0,9 mL di medicinale e il flaconcino da 60 mg può fornire solo una dose massima di 1,2 mL di medicinale. Dopo la ricostituzione la concentrazione finale è 50 mg/mL.
- Ruotare delicatamente il flaconcino per ricostituire il medicinale. Non scuotere o agitare energeticamente.
  - Lasciare riposare il flaconcino per un massimo di 3 minuti per permettere alle bolle di scomparire.
  - Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita. Se miscelata correttamente, la soluzione ricostituita deve essere da limpida a opalescente e da incolore a leggermente giallo-brunastra e non deve contenere grumi o polvere.
  - Svitare la siringa dall'adattatore per flaconcino e gettare la siringa vuota.
  - Se è stato prescritto un kit da 2 flaconcini, ripetere i passaggi di questa sezione per preparare il secondo flaconcino.
  - Utilizzare la soluzione ricostituita il prima possibile, ma non oltre 4 ore dalla ricostituzione.

#### *Preparazione della siringa dosatrice*

- Prima di preparare la siringa dosatrice, ispezionare visivamente la soluzione ricostituita. La soluzione ricostituita deve essere da limpida a opalescente e da incolore a leggermente giallo-brunastra e non deve contenere grumi o polvere.
- Pulire l'adattatore per flaconcino con un tampone imbevuto di alcol.
- Rimuovere la siringa dosatrice dalla confezione e collegarla all'adattatore per flaconcino.
- Capovolgere la siringa e il flaconcino e prelevare il volume corretto per l'iniezione, in base al

peso del paziente.

- Se la dose da somministrare richiede l'uso di due flaconcini, prelevare l'intero contenuto del primo flaconcino e trasferirlo lentamente nel secondo flaconcino, per garantire l'accuratezza della dose.
- Capovolgere la siringa e il flaconcino e prelevare la quantità di medicinale necessaria.
- Se necessario, premere lo stantuffo per rimuovere il medicinale o l'aria in eccesso dalla siringa.
- Rimuovere la siringa dall'adattatore per flaconcino e collegare l'ago.

#### *Somministrazione*

Winrevair deve essere somministrato tramite singola iniezione sottocutanea.

- Selezionare la sede di iniezione sull'addome (ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico), sulla parte superiore della coscia o sulla parte superiore del braccio e pulirla con un tampone imbevuto di alcol. Per ogni iniezione, selezionare una nuova sede che non sia dolente e che non presenti cicatrici o lividi.
  - In caso di somministrazione da parte del paziente o di un *caregiver*, è necessario istruirlo a praticare l'iniezione solo nell'addome o nella parte superiore della coscia (vedere l'opuscolo "Istruzioni per l'uso").
- Eseguire l'iniezione sottocutanea.
- Gettare la siringa vuota. Non riutilizzare la siringa.

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

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2024

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Winrevair 45 mg polvere per soluzione iniettabile

Winrevair 60 mg polvere per soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Winrevair 45 mg polvere per soluzione iniettabile

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

### Winrevair 60 mg polvere per soluzione iniettabile

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

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile).

Polvere di colore da bianco a biancastro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

## Posologia

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

### *Dose iniziale raccomandata*

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

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

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

Fascia di peso del paziente (kg)	Volume iniettato (mL)	Tipo di confezione
30,0 – 40,8	0,2	Confezione contenente 1 x flaconcino da 45 mg
40,9 – 57,4	0,3	
57,5 – 74,1	0,4	
74,2 – 90,8	0,5	
90,9 – 107,4	0,6	
107,5 – 124,1	0,7	
124,2 – 140,8	0,8	
140,9 – 157,4	0,9	
157,5 – 174,1	1,0	
174,2 – 180,0	1,1	Confezione contenente 1 x flaconcino da 60 mg

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

### *Dose target raccomandata*

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

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

Fascia di peso del paziente (kg)	Volume di iniezione (mL)	Tipo di confezione
30,0 – 31,7	0,4	Confezione contenente 1 x flaconcino da 45 mg
31,8 – 38,9	0,5	
39,0 – 46,0	0,6	
46,1 – 53,2	0,7	
53,3 – 60,3	0,8	
60,4 – 67,4	0,9	
67,5 – 74,6	1,0	Confezione contenente 1 x flaconcino da 60 mg
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	Confezione contenente 2 x flaconcini da 45 mg
96,1 – 103,2	1,4	
103,3 – 110,3	1,5	
110,4 – 117,4	1,6	
117,5 – 124,6	1,7	
124,7 – 131,7	1,8	Confezione contenente 2 x flaconcini da 60 mg
131,8 – 138,9	1,9	
139,0 – 146,0	2,0	
146,1 – 153,2	2,1	
153,3 – 160,3	2,2	
160,4 – 167,4	2,3	
167,5 o superiore	2,4	

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

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

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

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

- Il livello di Hgb aumenta di > 1,24 mmol/L (2 g/dL) rispetto alla dose precedente ed è superiore all'ULN.
- Il livello di Hgb aumenta di > 2,48 mmol/L (4 g/dL) rispetto al basale.
- Il livello di Hgb aumenta di > 1,24 mmol/L (2 g/dL) superiore all'ULN.
- La conta delle piastrine si riduce a < 50 x 10<sup>9</sup>/L.

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

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

In caso di posticipi del trattamento di durata > 9 settimane dovuti a una conta delle piastrine costantemente < 50 x 10<sup>9</sup>/L, il medico deve effettuare una rivalutazione del rapporto beneficio/rischio per il paziente prima di riprendere il trattamento.

#### *Dose dimenticata*

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

### *Anziani*

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

### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Sotatercept non è stato studiato in pazienti affetti da PAH con compromissione renale severa (velocità di filtrazione glomerulare stimata (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

### *Compromissione epatica*

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

### *Popolazione pediatrica*

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

### Modo di somministrazione

Winrevair è esclusivamente per uso singolo.

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

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

I pazienti con conta delle piastrine costantemente < 50 x 10<sup>9</sup>/L prima di iniziare il trattamento.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

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

#### Eritrocitosi

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

### Trombocitopenia severa

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

### Sanguinamento grave

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

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

### Limitazione dei dati clinici

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

### Eccipienti con effetti noti

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

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

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione**

Non sono stati effettuati studi d’interazione.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

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

### Gravidanza

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

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

## Allattamento

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

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

## Fertilità

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza sono state cefalea (24,5%), epistassi (22,1%), telangiectasia (16,6%), diarrea (15,3%), capogiro (14,7%), eruzione cutanea (12,3%) e trombocitopenia (10,4%).

Le reazioni avverse gravi riportate con maggiore frequenza sono state trombocitopenia (< 1%) ed epistassi (< 1%).

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

#### Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di sotatercept è stata valutata nello studio registrativo STELLAR, uno studio controllato con placebo su 163 pazienti affetti da PAH in trattamento con sotatercept (vedere paragrafo 5.1). La durata mediana del trattamento con sotatercept era di 313 giorni.

Le reazioni avverse riportate con sotatercept sono elencate nella tabella seguente secondo classificazione MedRA per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ) e molto rara (< 1/10 000).

**Tabella 3: Reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie del sistema emolinifopoietico	Molto comune	Trombocitopenia <sup>1,2</sup> Emoglobina aumentata <sup>1</sup>
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiro Cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea
	Comune	Sanguinamento gengivale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Telangiectasia <sup>1</sup> Eruzione cutanea
	Comune	Eritema
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Prurito in sede di iniezione
Esami diagnostici	Comune	Pressione arteriosa aumentata <sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Vedere Descrizione delle reazioni avverse selezionate<sup>2</sup> Comprende “trombocitopenia” e “conta delle piastrine diminuita”<sup>3</sup> Comprende “ipertensione”, “pressione arteriosa diastolica aumentata” e “pressione arteriosa aumentata”**Descrizione delle reazioni avverse selezionate*****Emoglobina aumentata***

Nello studio STELLAR, sono state riportate reazioni avverse di Hgb aumentata (“emoglobina aumentata” e “policitemia”) nell’8,6% dei pazienti che assumevano sotatercept. Sulla base dei dati di laboratorio, si sono verificati aumenti moderati di Hgb (> 1,24 mmol/L (2 g/dL) superiore l’ULN) nel 15,3% dei pazienti che assumevano sotatercept. Gli aumenti di Hgb sono stati gestibili mediante aggiustamenti della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

***Trombocitopenia***

È stata riportata trombocitopenia (“trombocitopenia” e “conta delle piastrine diminuita”) nel 10,4% dei pazienti che assumevano sotatercept. Una riduzione severa della conta delle piastrine < 50 x 10<sup>9</sup>/L si è verificata nel 2,5% dei pazienti che assumevano sotatercept. La trombocitopenia è stata riportata più frequentemente nei pazienti che ricevevano anche infusione di prostaciclinina (21,5%) rispetto ai pazienti che non ricevevano infusione di prostaciclinina (3,1%). La trombocitopenia è stata gestita mediante aggiustamenti della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

***Telangiectasia***

È stata osservata telangiectasia nel 16,6% dei pazienti che assumevano sotatercept. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 18,6 settimane. Le interruzioni del trattamento dovute a telangiectasia sono state pari all’1% nel gruppo sotatercept.

***Pressione arteriosa aumentata***

È stata riportata pressione arteriosa aumentata nel 4,3% dei pazienti che assumevano sotatercept. Nei pazienti che assumevano sotatercept, la pressione arteriosa sistolica media è aumentata rispetto al basale di 2,2 mmHg e la pressione arteriosa diastolica è aumentata di 4,9 mmHg a 24 settimane.

**Anziani**

Ad eccezione degli eventi emorragici (un gruppo collettivo di eventi avversi di interesse clinico), non sono emerse differenze in termini di sicurezza tra i sottogruppi < 65 anni e ≥ 65 anni. Gli eventi emorragici si sono verificati più comunemente nel sottogruppo sotatercept comprendente i pazienti più anziani (52% vs. 31,9% nei pazienti di età < 65 anni); tuttavia, non si è riscontrato uno sbilanciamento rilevante tra le categorie di età per alcun evento emorragico specifico. Sanguinamento grave si è

verificato nel 3,6% dei pazienti di età < 65 anni e nell'8,0% dei pazienti di età ≥ 65 anni che assumevano sotatercept.

#### Dati sulla sicurezza a lungo termine

Sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine provenienti da studi clinici aggregati di Fase 2 e Fase 3 (n=431). La durata media dell'esposizione era di 657 giorni. Il profilo di sicurezza è risultato generalmente simile a quello osservato nello studio registrativo STELLAR.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).**

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

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

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### Meccanismo d'azione

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

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

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

## Effetti farmacodinamici

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

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

## Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabella 4: Decesso o eventi di peggioramento clinico**

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

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

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

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

## Immunogenicità

Alla Settimana 24 nello studio STELLAR, gli anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) sono stati rilevati in 44/163 (27%) dei pazienti in trattamento con sotatercept. Tra questi 44 pazienti, 12 sono risultati positivi agli anticorpi neutralizzanti contro sotatercept. Non è stata osservata evidenza dell'impatto di ADA su farmacocinetica, efficacia o sicurezza.

## Popolazione pediatrica

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Nei pazienti affetti da PAH, la media geometrica (coefficiente di variazione % (CV %)) dell'AUC allo stato stazionario e della concentrazione massima allo stato stazionario ( $C_{max}$ ) alla dose di 0,7 mg/kg ogni 3 settimane è stata rispettivamente pari a 171,3 mcg $\times$ d/mL (34,2%) e 9,7 mcg/mL (30%). L'AUC e la  $C_{max}$  di sotatercept aumentano proporzionalmente con la dose. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo circa 15 settimane di trattamento. Il rapporto di accumulo dell'AUC di sotatercept era di circa 2,2.

## Assorbimento

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

## Distribuzione

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

## Biotrasformazione

Sotatercept viene catabolizzato dai processi generali di degradazione proteica.

## Eliminazione

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

## Popolazioni specifiche

### *Età, sesso e origine etnica*

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

### *Peso corporeo*

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

### *Compromissione renale*

La farmacocinetica di sotatercept nei pazienti affetti da PAH con compromissione renale da lieve a

moderata (eGFR compreso tra 30 e 89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) è risultata paragonabile a quella riscontrata nei pazienti con funzione renale normale (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Inoltre, la farmacocinetica di sotatercept risulta paragonabile tra i pazienti con nefropatia allo stadio terminale (*end-stage renal disease*, ESRD) non-PAH e quelli con funzione renale normale. Sotatercept non è dializzabile durante l'emodialisi. Sotatercept non è stato studiato in pazienti affetti da PAH con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

#### *Compromissione epatica*

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

#### Tossicità a dosi ripetute

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

#### Tossicità riproduttiva

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

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

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

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

per gli effetti sulla crescita e sulla maturazione nei cuccioli fornisce un'esposizione sistemica pari a 0,6 volte l'esposizione clinica alla MRHD.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Acido citrico monoidrato (E330)

Sodio citrato (E331)

Polisorbato 80 (E433)

Saccarosio

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino non aperto

3 anni

#### Dopo ricostituzione

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

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

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

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### Winrevair 45 mg polvere per soluzione iniettabile

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

#### Winrevair 60 mg polvere per soluzione iniettabile

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

Winrevair polvere per soluzione iniettabile è disponibile nelle seguenti confezioni:

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Selezione della confezione appropriata

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

### Istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione

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

#### *Ricostituzione*

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

#### *Somministrazione*

Winrevair deve essere somministrato tramite singola iniezione sottocutanea.

- Prima di preparare la siringa dosatrice, ispezionare visivamente la soluzione ricostituita. La soluzione ricostituita deve essere da limpida a opalescente e da incolore a leggermente giallo-brunastra e non deve contenere grumi o polvere.
- Prelevare il volume appropriato per l'iniezione da uno o due flaconcini in base al peso del paziente.
- Selezionare la sede di iniezione sull'addome (ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico), sulla parte superiore della coscia o sulla parte superiore del braccio e pulire con un tampone imbevuto di alcol. Per ogni iniezione, selezionare una nuova sede che non sia dolente e che non presenti

- cicatrici o lividi.
- Eseguire l'iniezione sottocutanea.
- Gettare la siringa vuota. Non riutilizzare la siringa.

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

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2024

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Abbvie Bioresearch Center  
100 Research Drive  
Worcester, MA 01605  
Stati Uniti d'America (USA)

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO - IMBALLAGGIO ESTERNO**

### **Kit da un flaconcino da 45 mg**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Winrevair 45 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile  
sotatercept

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 45 mg di sotatercept. La concentrazione della soluzione ricostituita è di 50 mg/mL e possono essere prelevati 0,9 mL.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: acido citrico monoidrato (E330), sodio citrato (E331), polisorbato 80 (E433), saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

1 flaconcino da 45 mg (polvere), 1 siringa preriempita (solvente), 1 adattatore per flaconcino, 1 siringa dosatrice, 1 ago, 4 tamponi imbevuti di alcol



#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.  
Leggere il foglio illustrativo e l'opuscolo prima dell'uso.  
Esclusivamente per uso singolo.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/24/1850/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Winrevair 45 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC

## 19. ALTRO – INFORMAZIONI DA APPORRE SUL LEMBO INTERNO DELL'IMBALLAGGIO

Ripiano superiore

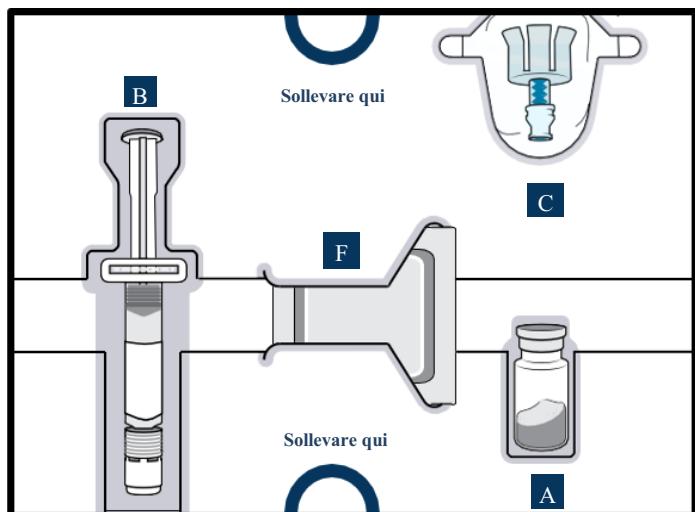
Gli oggetti nel ripiano superiore servono per miscelare il medicinale.

A Flaconcino di medicinale

B Siringa preriempita (solvente)

C Adattatore per flaconcino

F Tamponi imbevuti di alcol



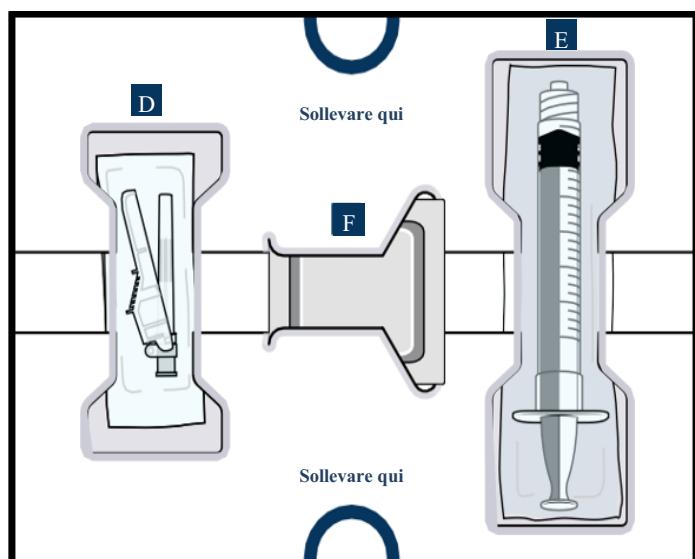
Ripiano inferiore

Gli oggetti nel ripiano inferiore servono per iniettare il medicinale.

D Ago

E Siringa dosatrice per iniezione

F Tamponi imbevuti di alcol



**Importante: Non usi Winrevair** prima che l'operatore sanitario abbia mostrato a lei o a chi si prende cura di lei il modo corretto di preparare e iniettare questo medicinale. Legga le **Istruzioni per l'uso** prima di assumere Winrevair.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL RIPIANO SUPERIORE  
DELL'IMBALLAGGIO**

**Kit da un flaconcino da 45 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

**4. NUMERO DI LOTTO**

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

- A
- B
- C
- F

Sollevare qui

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL RIPIANO INFERIORE  
DELL'IMBALLAGGIO**

**Kit da un flaconcino da 45 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

**4. NUMERO DI LOTTO**

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

D

E

F

Sollevare qui

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULL'ETICHETTA DEL FLACONCINO****Kit da un flaconcino da 45 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Winrevair 45 mg polvere per preparazione iniettabile  
sotatercept  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE****3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

45 mg

**6. ALTRO**

MSD

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULL'ETICHETTA DELLA SIRINGA  
PRERIEMPITA**

**Kit da un flaconcino da 45 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per Winrevair 45 mg

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 mL

**6. ALTRO**

MSD

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO - IMBALLAGGIO ESTERNO**

### **Kit da due flaconcini da 45 mg**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Winrevair 45 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile  
sotatercept

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 45 mg di sotatercept. La concentrazione della soluzione ricostituita è di 50 mg/mL e possono essere prelevati 1,8 mL.

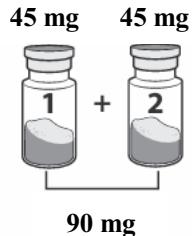
#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: acido citrico monoidrato (E330), sodio citrato (E331), polisorbato 80 (E433), saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2 flaconcini da 45 mg (polvere), 2 siringhe preriempite (solvente), 2 adattatori per flaconcino, 1 siringa dosatrice, 1 ago, 8 tamponi imbevuti di alcol



#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.  
Leggere il foglio illustrativo e l'opuscolo prima dell'uso.  
Esclusivamente per uso singolo.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/24/1850/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Winrevair 2 x 45 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC  
SN  
NN

## 19. ALTRO – INFORMAZIONI DA APPORRE SUL LEMBO INTERNO DELL'IMBALLAGGIO

Ripiano superiore

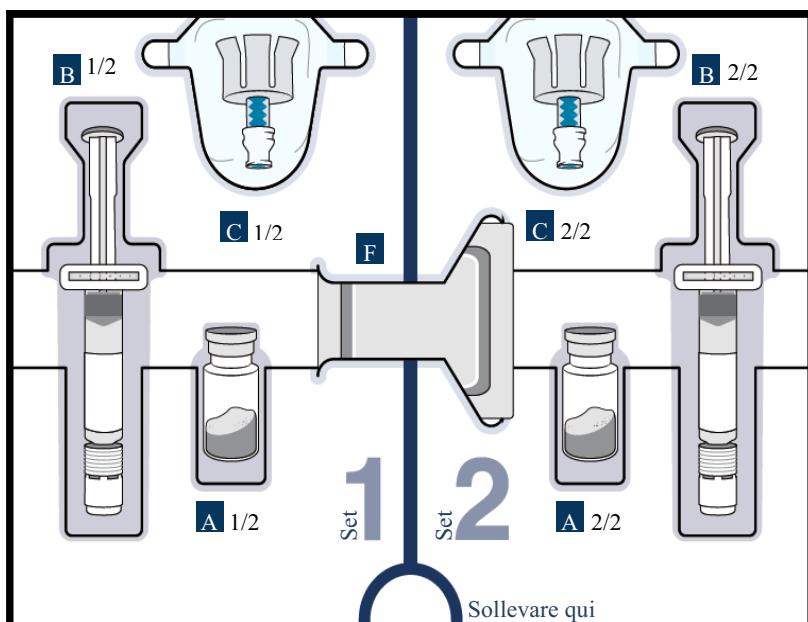
Gli oggetti nel ripiano superiore servono per miscelare il medicinale.

A Flaconcino di medicinale

B Siringa preriempita (solvente)

C Adattatore per flaconcino

F Tamponi imbevuti di alcol



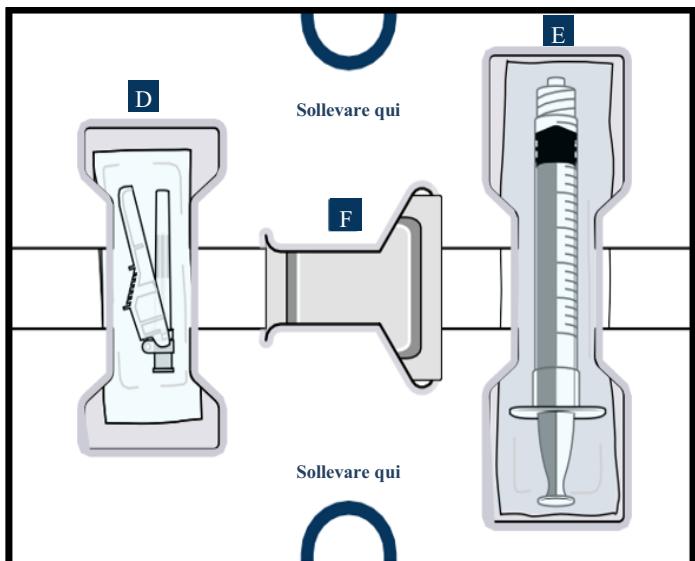
Ripiano inferiore

Gli oggetti nel ripiano inferiore servono per iniettare il medicinale.

D Ago

E Siringa dosatrice per iniezione

F Tamponi imbevuti di alcol



**Importante:** Non usi Winrevair prima che l'operatore sanitario abbia mostrato a lei o a chi si prende cura di lei il modo corretto di preparare e iniettare questo medicinale. Legga le **Istruzioni per l'uso** prima di assumere Winrevair.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL RIPIANO SUPERIORE  
DELL'IMBALLAGGIO**

**Kit da due flaconcini da 45 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

**4. NUMERO DI LOTTO**

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

Set 1

1/2 A

1/2 B

1/2 C

F

Set 2

2/2 A

2/2 B

2/2 C

Sollevare qui

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL RIPIANO INFERIORE  
DELL'IMBALLAGGIO**

**Kit da due flaconcini da 45 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

**4. NUMERO DI LOTTO**

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

D

E

F

Sollevare qui

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULL'ETICHETTA DEL FLACONCINO****Kit da due flaconcini da 45 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Winrevair 45 mg polvere per preparazione iniettabile  
sotatercept  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE****3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

45 mg

**6. ALTRO**

MSD

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULL'ETICHETTA DELLA SIRINGA  
PRERIEMPITA**

**Kit da due flaconcini da 45 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per Winrevair 45 mg

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 mL

**6. ALTRO**

MSD

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO - IMBALLAGGIO ESTERNO**

### **Kit da un flaconcino da 60 mg**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Winrevair 60 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile  
sotatercept

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 60 mg di sotatercept. La concentrazione della soluzione ricostituita è di 50 mg/mL e possono essere prelevati 1,2 mL.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: acido citrico monoidrato (E330), sodio citrato (E331), polisorbato 80 (E433), saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

1 flaconcino da 60 mg (polvere), 1 siringa preriempita (solvente), 1 adattatore per flaconcino, 1 siringa dosatrice, 1 ago, 4 tamponi imbevuti di alcol

**60 mg**



#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.  
Leggere il foglio illustrativo e l'opuscolo prima dell'uso.  
Esclusivamente per uso singolo.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/24/1850/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Winrevair 60 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

## **18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## **19. ALTRO – INFORMAZIONI DA APPORRE SUL LEMBO INTERNO DELL'IMBALLAGGIO**

Ripiano superiore

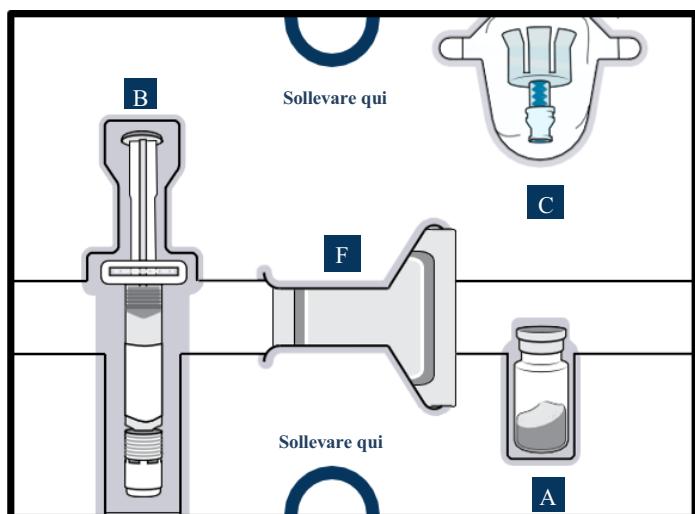
Gli oggetti nel ripiano superiore servono per miscelare il medicinale.

A Flaconcino di medicinale

B Siringa preriempita (solvente)

C Adattatore per flaconcino

F Tamponi imbevuti di alcol



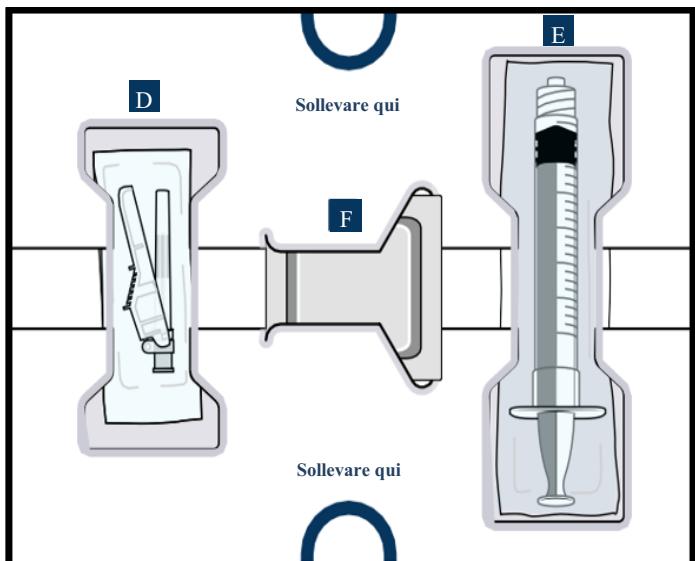
Ripiano inferiore

Gli oggetti nel ripiano inferiore servono per iniettare il medicinale.

D Ago

E Siringa dosatrice per iniezione

F Tamponi imbevuti di alcol



**Importante:** Non usi Winrevair prima che l'operatore sanitario abbia mostrato a lei o a chi si prende cura di lei il modo corretto di preparare e iniettare questo medicinale. Legga le **Istruzioni per l'uso** prima di assumere Winrevair.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL RIPIANO SUPERIORE  
DELL'IMBALLAGGIO**

**Kit da un flaconcino da 60 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

**4. NUMERO DI LOTTO**

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

- A
- B
- C
- F

Sollevare qui

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL RIPIANO INFERIORE  
DELL'IMBALLAGGIO**

**Kit da un flaconcino da 60 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

**4. NUMERO DI LOTTO**

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

D

E

F

Sollevare qui

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULL'ETICHETTA DEL FLACONCINO****Kit da un flaconcino da 60 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Winrevair 60 mg polvere per preparazione iniettabile  
sotatercept  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE****3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

60 mg

**6. ALTRO**

MSD

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULL'ETICHETTA DELLA SIRINGA  
PRERIEMPITA**

**Kit da un flaconcino da 60 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per Winrevair 60 mg

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1,3 mL

**6. ALTRO**

MSD

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO - IMBALLAGGIO ESTERNO**

### **Kit da due flaconcini da 60 mg**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Winrevair 60 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile  
sotatercept

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 60 mg di sotatercept. La concentrazione della soluzione ricostituita è di 50 mg/mL e possono essere prelevati 2,4 mL.

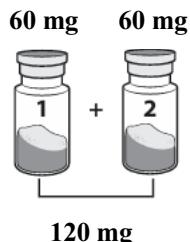
#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: acido citrico monoidrato (E330), sodio citrato (E331), polisorbato 80 (E433), saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2 flaconcini da 60 mg (polvere), 2 siringhe preriempite (solvente), 2 adattatori per flaconcino, 1 siringa dosatrice, 1 ago, 8 tamponi imbevuti di alcol



#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.  
Leggere il foglio illustrativo e l'opuscolo prima dell'uso.  
Esclusivamente per uso singolo.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/24/1850/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Winrevair 2 x 60 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC  
SN  
NN

## 19. ALTRO – INFORMAZIONI DA APPORRE SUL LEMBO INTERNO DELL'IMBALLAGGIO

Ripiano superiore

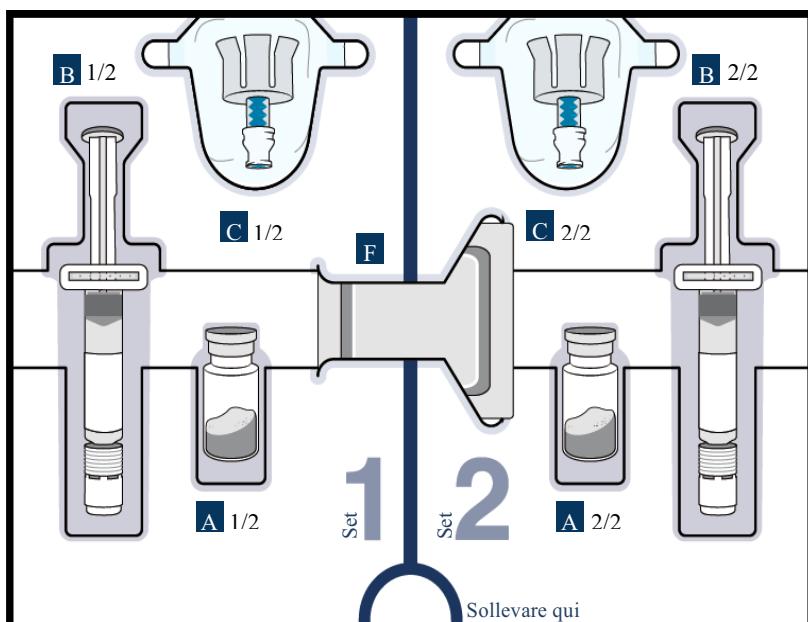
Gli oggetti nel ripiano superiore servono per miscelare il medicinale.

A Flaconcino di medicinale

B Siringa preriempita (solvente)

C Adattatore per flaconcino

F Tamponi imbevuti di alcol



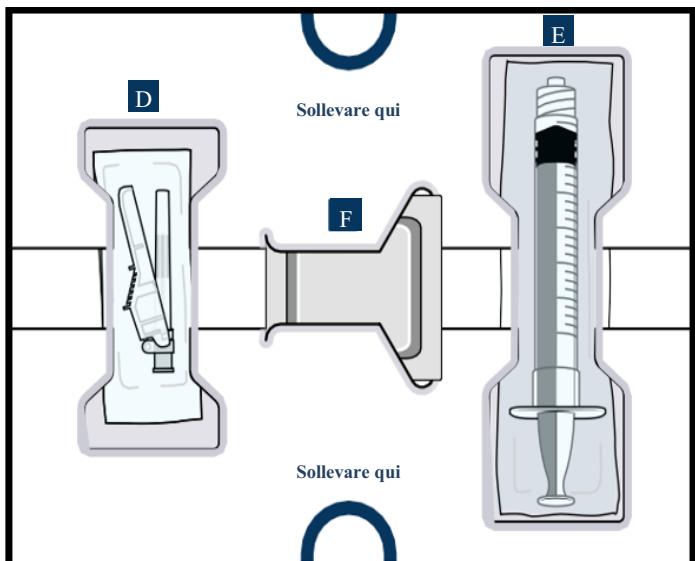
Ripiano inferiore

Gli oggetti nel ripiano inferiore servono per iniettare il medicinale.

D Ago

E Siringa dosatrice per iniezione

F Tamponi imbevuti di alcol



**Importante:** Non usi Winrevair prima che l'operatore sanitario abbia mostrato a lei o a chi si prende cura di lei il modo corretto di preparare e iniettare questo medicinale. Legga le **Istruzioni per l'uso** prima di assumere Winrevair.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL RIPIANO SUPERIORE  
DELL'IMBALLAGGIO**

**Kit da due flaconcini da 60 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

**4. NUMERO DI LOTTO**

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

Set 1

1/2 A

1/2 B

1/2 C

F

Set 2

2/2 A

2/2 B

2/2 C

Sollevare qui

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL RIPIANO INFERIORE  
DELL'IMBALLAGGIO**

**Kit da due flaconcini da 60 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

**4. NUMERO DI LOTTO**

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

D

E

F

Sollevare qui

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULL'ETICHETTA DEL FLACONCINO****Kit da due flaconcini da 60 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Winrevair 60 mg polvere per preparazione iniettabile  
sotatercept  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE****3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

60 mg

**6. ALTRO**

MSD

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULL'ETICHETTA DELLA SIRINGA  
PRERIEMPITA**

**Kit da due flaconcini da 60 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per Winrevair 60 mg

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1,3 mL

**6. ALTRO**

MSD

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO - IMBALLAGGIO ESTERNO**

**Confezione da un flaconcino da 45 mg**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Winrevair 45 mg polvere per soluzione iniettabile  
sotatercept

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 45 mg di sotatercept. La concentrazione della soluzione ricostituita è di 50 mg/mL e possono essere prelevati 0,9 mL.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: acido citrico monoidrato (E330), sodio citrato (E331), polisorbato 80 (E433), saccarosio.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione iniettabile

1 flaconcino da 45 mg

**45 mg**



### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Esclusivamente per uso singolo.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/24/1850/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULL'ETICHETTA DEL FLACONCINO****Confezione da un flaconcino da 45 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Winrevair 45 mg polvere per preparazione iniettabile  
sotatercept  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE****3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

45 mg

**6. ALTRO**

MSD

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO - IMBALLAGGIO ESTERNO**

**Confezione da due flaconcini da 45 mg**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Winrevair 45 mg polvere per soluzione iniettabile  
sotatercept

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 45 mg di sotatercept. La concentrazione della soluzione ricostituita è di 50 mg/mL e possono essere prelevati 1,8 mL.

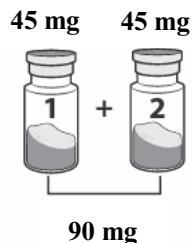
### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: acido citrico monoidrato (E330), sodio citrato (E331), polisorbato 80 (E433), saccarosio.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione iniettabile

2 flaconcini da 45 mg



### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Esclusivamente per uso singolo.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/24/1850/006

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULL'ETICHETTA DEL FLACONCINO****Confezione da due flaconcini da 45 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Winrevair 45 mg polvere per preparazione iniettabile  
sotatercept  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE****3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

45 mg

**6. ALTRO**

MSD

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO -  
IMBALLAGGIO ESTERNO**

**Confezione da un flaconcino da 60 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Winrevair 60 mg polvere per soluzione iniettabile  
sotatercept

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 60 mg di sotatercept. La concentrazione della soluzione ricostituita è di 50 mg/mL e possono essere prelevati 1,2 mL.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: acido citrico monoidrato (E330), sodio citrato (E331), polisorbato 80 (E433), saccarosio

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione iniettabile.

1 flaconcino da 60 mg



**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Esclusivamente per uso singolo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/24/1850/007

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULL'ETICHETTA DEL FLACONCINO****Confezione da un flaconcino da 60 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Winrevair 60 mg polvere per preparazione iniettabile  
sotatercept  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE****3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

60 mg

**6. ALTRO**

MSD

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO - IMBALLAGGIO ESTERNO**

**Confezione da due flaconcini da 60 mg**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Winrevair 60 mg polvere per soluzione iniettabile  
sotatercept

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 60 mg di sotatercept. La concentrazione della soluzione ricostituita è di 50 mg/mL e possono essere prelevati 2,4 mL.

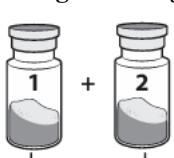
### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: acido citrico monoidrato (E330), sodio citrato (E331), polisorbato 80 (E433), saccarosio

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione iniettabile.

2 flaconcini da 60 mg

60 mg      60 mg  
  
120 mg

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Esclusivamente per uso singolo.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/24/1850/008

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SULL'ETICHETTA DEL FLACONCINO****Confezione da due flaconcini da 60 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Winrevair 60 mg polvere per preparazione iniettabile  
sotatercept  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE****3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

60 mg

**6. ALTRO**

MSD

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Winrevair 45 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile Winrevair 60 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile sotatercept

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Winrevair e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Winrevair
3. Come usare Winrevair
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Winrevair
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Winrevair e a cosa serve

Winrevair contiene il principio attivo sotatercept.

Viene usato in associazione ad altre terapie per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (*pulmonary arterial hypertension*, PAH) negli **adulti**. La PAH è un tipo di pressione del sangue elevata nelle arterie dei polmoni. Nella PAH, queste arterie si restringono rendendo più difficile per il cuore pompare il sangue attraverso questi vasi e ciò porta a sintomi come stanchezza, vertigini e difficoltà di respirazione.

Winrevair agisce sulle cause della PAH responsabili del restringimento delle arterie dei polmoni. Ciò rende più facile per il cuore pompare il sangue ai polmoni e migliora la capacità di essere fisicamente attivo.

#### 2. Cosa deve sapere prima di usare Winrevair

##### Non usi Winrevair

- se è allergico a sotatercept o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se il numero delle piastrine nel sangue è ripetutamente molto basso.

##### Avvertenze e precauzioni

Winrevair può aumentare i livelli di emoglobina nel sangue, diminuire il numero di piastrine nel sangue o aumentare il rischio di sanguinamento grave.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare e durante l'uso di Winrevair in caso di:

- **livelli elevati di emoglobina nel sangue** (una proteina presente nei globuli rossi che trasporta l'ossigeno). Ciò può aumentare la probabilità che si formi un coagulo di sangue che può bloccare un vaso sanguigno. Il medico controllerà i livelli di emoglobina mediante regolari esami del sangue prima di ciascuna delle prime 5 dosi di Winrevair o, se necessario, più a lungo prima di ciascuna dose e regolarmente durante l'uso di questo medicinale.
- **numero ridotto di piastrine nel sangue** (cellule del sangue che favoriscono la coagulazione del sangue). Ciò può causare facile formazione di lividi, sanguinamento continuo a seguito di tagli e sanguinamento dal naso. Il medico controllerà il numero di piastrine mediante regolari esami del sangue prima di ciascuna delle prime 5 dosi di Winrevair o, se necessario, più a lungo prima di ciascuna dose e regolarmente durante l'uso di questo medicinale. Nel caso in cui il numero delle piastrine nel sangue sia ripetutamente molto basso, il medico non inizierà il trattamento.
- **segni e sintomi di sanguinamento grave:**
  - mal di testa persistente
  - nausea
  - debolezza
  - feci di colore nero o di consistenza catramosa
  - sangue nelle feci
  - sangue rosso vivo a seguito di vomito o tosse
  - crampi addominali persistenti
  - forte dolore alla schiena
  - sanguinamento mestruale abbondante in modo anormale

Questi sono segni e sintomi di sanguinamento grave che possono verificarsi se prende Winrevair e che possono verificarsi più probabilmente se assume Winrevair con alcuni medicinali. Il medico la informerà su come riconoscerli. Si rivolga al medico se nota uno qualsiasi di questi segni o sintomi. Un sanguinamento grave può portare al ricovero in ospedale, alla necessità di trasfusioni di sangue o ad altri trattamenti e può essere pericoloso per la vita.

### **Bambini e adolescenti**

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. Non è noto se questo medicinale sia sicuro ed efficace in individui di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e Winrevair**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

#### Gravidanza

Winrevair può danneggiare il feto.

Questo medicinale non è raccomandato durante la gravidanza. Il medico deve eseguire un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento e lei deve usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di Winrevair. Si rivolga al medico o al farmacista per le informazioni sui metodi contraccettivi più indicati per lei.

Informi immediatamente il medico in caso di gravidanza o pensa che sia in corso una gravidanza durante l'uso di questo medicinale.

#### Allattamento

Non è noto se Winrevair passi nel latte materno. Non allattare durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di Winrevair. Si rivolga al medico o al farmacista per sapere quale può essere il modo migliore per nutrire il bambino.

### Fertilità

Winrevair può ridurre la fertilità femminile e maschile.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

### **Winrevair contiene sodio**

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

### **Winrevair contiene polisorbato 80**

Questo medicinale contiene 0,20 mg di polisorbato 80 per ogni mL di soluzione ricostituita. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

## **3. Come usare Winrevair**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell’infermiere. Se ha dubbi consulta il medico, il farmacista o l’infermiere.

La dose raccomandata è di un’iniezione ogni 3 settimane.

### **Dosaggio**

- La dose di Winrevair dipende dal peso corporeo e dai risultati degli esami del sangue. Inizierà il trattamento con una dose di 0,3 mg/kg, che verrà aumentata a 0,7 mg/kg.
- Il medico le indicherà la quantità di Winrevair da assumere e quando assumerla. È molto importante che segua le istruzioni del medico.
- Non assuma Winrevair più spesso di quanto le abbia prescritto il medico. Se ha dubbi su quando assumere Winrevair, si rivolga al medico o al farmacista.

### **Il medico monitorerà la dose**

- Il medico le farà eseguire gli esami del sangue prima di ciascuna delle prime 5 dosi o, se necessario, più a lungo prima di ciascuna dose e a intervalli regolari durante l’assunzione di Winrevair. In questo modo il medico può monitorare la sua condizione e determinare la dose migliore.
- Il medico può modificare la dose, posticipare il trattamento o interromperlo a seconda della sua risposta a Winrevair.

### **Come usare Winrevair**

Winrevair verrà assunto sotto forma di iniezione sotto la pelle (sottocutanea (s.c.)) solo in queste sedi di iniezione:

- **stomaco** (addome), ad almeno 5 cm di distanza dall’ombelico, **oppure**
- **parte superiore della coscia**

Nota: Nel caso in cui sia il medico o l’infermiere a somministrare l’iniezione, può anche usare la parte superiore del braccio come sede di iniezione poiché ha ricevuto la formazione su come eseguirla correttamente.

### **Prima di usare Winrevair**

- Se il medico stabilisce che le iniezioni di Winrevair possono essere somministrate a casa da lei o da una persona che si prende cura di lei, dovete ricevere una formazione. La formazione le insegnnerà come preparare e iniettare Winrevair in modo corretto. Non cerchi di iniettare Winrevair prima che il medico le abbia mostrato come farlo nel modo corretto.
- Il medico le indicherà la quantità di Winrevair da assumere e quando assumerla.
- **Leggere l’opuscolo “Istruzioni per l’uso” fornito con Winrevair.**

### **Se usa meno o più Winrevair di quanto deve**

Se usa meno o più Winrevair di quanto deve, si rivolga al medico o al farmacista.

### **Se dimentica di usare Winrevair**

Se dimentica la dose prescritta di Winrevair e non sono ancora trascorsi 3 giorni dal momento in cui avrebbe dovuto assumerla, la assuma immediatamente e segua il suo programma originale per la dose successiva. Se dimentica la dose prescritta di Winrevair e sono trascorsi più di 3 giorni dal momento in cui avrebbe dovuto assumerla, il programma di iniezione deve essere modificato, si rivolga al medico o al farmacista per ottenere indicazioni.

### **Se interrompe il trattamento con Winrevair**

Non modifichi la dose né interrompa il trattamento con Winrevair senza aver prima contattato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Effetti indesiderati gravi:**

Si rivolga **immediatamente** al medico o al farmacista in caso di:

- Facile formazione di lividi, sanguinamento continuo a seguito di tagli e sanguinamento dal naso. Possono essere segni di un basso numero di piastrine (trombocitopenia). Questo sarà mostrato dagli esami del sangue.

Inoltre, il medico effettuerà regolari esami del sangue per verificare se presenta:

- Livelli elevati di emoglobina.

Gli effetti indesiderati gravi sopra elencati possono interessare più di 1 persona su 10.

### **Altri possibili effetti indesiderati:**

Informi il medico o il farmacista se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- Mal di testa
- Sanguinamento dal naso (epistassi)
- Vene a ragnatela o piccoli vasi sanguigni che appaiono come linee rosa o rosse sulla pelle (telangiectasia)
- Diarrea
- Capogiro
- Eruzione cutanea

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Pressione del sangue alta
- Arrossamento della pelle
- Sanguinamento delle gengive
- Prurito in sede di iniezione

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente

tramite il sistema di segnalazione nazionale riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Winrevair

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

Deve iniettare questo medicinale subito dopo aver miscelato la polvere del medicinale con l'acqua sterile per preparazioni iniettabili, ma non oltre 4 ore dalla miscelazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Winrevair

- Il principio attivo è sotatercept. Ogni flaconcino contiene 45 mg o 60 mg di sotatercept. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 50 mg di sotatercept.
- Gli altri componenti sono:
  - Nella polvere: acido citrico monoidrato (E330), sodio citrato (E331) (vedere paragrafo 2 "Winrevair contiene sodio"), polisorbato 80 (E433) (vedere paragrafo 2 "Winrevair contiene polisorbato 80) e saccarosio.
  - Nel solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di Winrevair e contenuto della confezione

Winrevair è polvere e solvente per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile). La polvere di colore da bianco a biancastro è contenuta in un flaconcino di vetro da 2 mL contenente 45 mg o 60 mg di sotatercept. Il solvente è acqua limpida e incolore per soluzioni iniettabili contenuto in una siringa preriempita da 1 mL o 1,3 mL.

Winrevair 45 mg è disponibile in:

- Confezione contenente 1 flaconcino da 45 mg (polvere), 1 siringa preriempita da 1,0 mL (solvente), 1 adattatore per flaconcino, 1 siringa dosatrice, 1 ago e 4 tamponi imbevuti di alcol.
- Confezione contenente 2 flaconcini da 45 mg (polvere), 2 siringhe preriempite da 1,0 mL (solvente), 2 adattatori per flaconcino, 1 siringa dosatrice, 1 ago e 8 tamponi imbevuti di alcol.

Winrevair 60 mg è disponibile in:

- Confezione contenente 1 flaconcino da 60 mg (polvere), 1 siringa preriempita da 1,3 mL (solvente), 1 adattatore per flaconcino, 1 siringa dosatrice, 1 ago e 4 tamponi imbevuti di alcol.
- Confezione contenente 2 flaconcini da 60 mg (polvere), 2 siringhe preriempite da 1,3 mL (solvente), 2 adattatori per flaconcino, 1 siringa dosatrice, 1 ago e 8 tamponi imbevuti di alcol.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
d poc\_belux@msd.com

**България**

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

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
d poc\_czechslovak@merck.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  
d poc.estonia@msd.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
d poc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 2780 247  
d poc\_lithuania@msd.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
d poc\_belux@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.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  
d poc\_austria@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
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)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.**

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

---

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

Winrevair polvere e solvente per soluzione iniettabile deve essere ricostituito prima dell’uso e somministrato come iniezione singola in base al peso del paziente (vedere paragrafo 4.2 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto per il regime di dose raccomandato).

Vedere l’opuscolo sulle Istruzioni per l’uso fornito insieme a questo foglio illustrativo per le istruzioni dettagliate passo dopo passo su come preparare e somministrare Winrevair polvere e solvente per soluzione iniettabile. Di seguito viene riportato un quadro generale sulle istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione.

**Istruzioni per la ricostituzione**

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

flaconcino.

- Iniettare tutta l'acqua sterile dalla siringa collegata al flaconcino contenente la polvere:
    - La siringa preriempita fornita con il flaconcino da 45 mL contiene 1,0 mL di acqua sterile.
    - La siringa preriempita fornita con il flaconcino da 60 mL contiene 1,3 mL di acqua sterile.
- Dopo la ricostituzione, il flaconcino da 45 mg può fornire solo una dose massima di 0,9 mL di medicinale e il flaconcino da 60 mg può fornire solo una dose massima di 1,2 mL di medicinale. Dopo la ricostituzione la concentrazione finale è 50 mg/mL.
- Ruotare delicatamente il flaconcino per ricostituire il medicinale. Non scuotere o agitare energeticamente.
  - Lasciare riposare il flaconcino per un massimo di 3 minuti per permettere alle bolle di scomparire.
  - Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita. Se miscelata correttamente, la soluzione ricostituita deve essere da limpida a opalescente e da incolore a leggermente giallo-brunastra e non deve contenere grumi o polvere.
  - Svitare la siringa dall'adattatore per flaconcino e gettare la siringa vuota.
  - Se è stato prescritto un kit da 2 flaconcini, ripetere i passaggi di questa sezione per preparare il secondo flaconcino.
  - Utilizzare la soluzione ricostituita il prima possibile, ma non oltre 4 ore dalla ricostituzione.

### **Preparazione della siringa dosatrice**

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

### **Istruzioni per la somministrazione**

Winrevair deve essere somministrato tramite singola iniezione sottocutanea.

- Selezionare la sede di iniezione sull'addome (ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico), sulla parte superiore della coscia o sulla parte superiore del braccio e pulirla con un tampone imbevuto di alcol. Per ogni iniezione, selezionare una nuova sede che non sia dolente e che non presenti cicatrici o lividi.
  - In caso di somministrazione da parte del paziente o di un *caregiver*, è necessario istruirlo a praticare l'iniezione solo nell'addome o nella parte superiore della coscia (vedere l'opuscolo "**Istruzioni per l'uso**").
- Eseguire l'iniezione sottocutanea.
- Gettare la siringa vuota. Non riutilizzare la siringa.

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

Vedere paragrafo 4.4 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto per le istruzioni sulla tracciabilità dei medicinali biologici.

## Istruzioni per l'uso

**Winrevair 45 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile (confezione - 1 flaconcino)**  
**Winrevair 60 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile (confezione - 1 flaconcino)**  
sotatercept

### **IMPORTANTE: legga questo opuscolo prima dell'uso**

#### **Istruzioni per l'uso**

Winrevair 45 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile (confezione - 1 flaconcino)  
Winrevair 60 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile (confezione - 1 flaconcino)

Questo opuscolo contiene le istruzioni su come preparare e iniettare Winrevair polvere e solvente per soluzione iniettabile. Il foglio illustrativo, anch'esso fornito nella confezione, contiene tutte le informazioni importanti per lei.

Dose basata sul peso del paziente

Solo per iniezione sottocutanea (s.c.) (iniettare direttamente sotto la pelle)

#### **In questo opuscolo: (Importante)**

Prima di iniziare .....	4
Informazioni importanti per gli operatori sanitari .....	5
Conoscere le parti della confezione.....	6
Informazioni importanti da sapere prima di eseguire l'iniezione.....	8
Conservazione della confezione .....	9
Per iniziare.....	10
- <b>Miscelare</b> il medicinale in polvere in forma liquida.....	12
- <b>Prelevare</b> la dose prescritta .....	24
- <b>Iniettare</b> il medicinale .....	34
Come eliminare Winrevair .....	36
Domande frequenti.....	38

#### **Prima di iniziare**

##### **Legga questo opuscolo**

Legga queste istruzioni dall'inizio alla fine prima di usare Winrevair per la prima volta e prima di ogni somministrazione. Queste istruzioni possono contenere nuove informazioni.

##### **Inizi con il medico o l'infermiere**

Non usi Winrevair prima che il medico o l'infermiere abbia mostrato a lei o a chi si prende cura di lei il modo corretto di prepararlo e iniettarlo. Il medico o l'infermiere deve mostrarle come iniettare Winrevair prima di usarlo per la prima volta.

##### **Domande?**

Se ha domande sulla corretta somministrazione di Winrevair o ha bisogno di ulteriori informazioni, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## ! Informazioni importanti per gli operatori sanitari

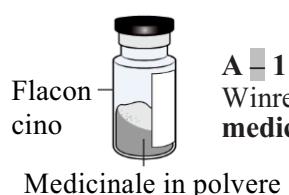
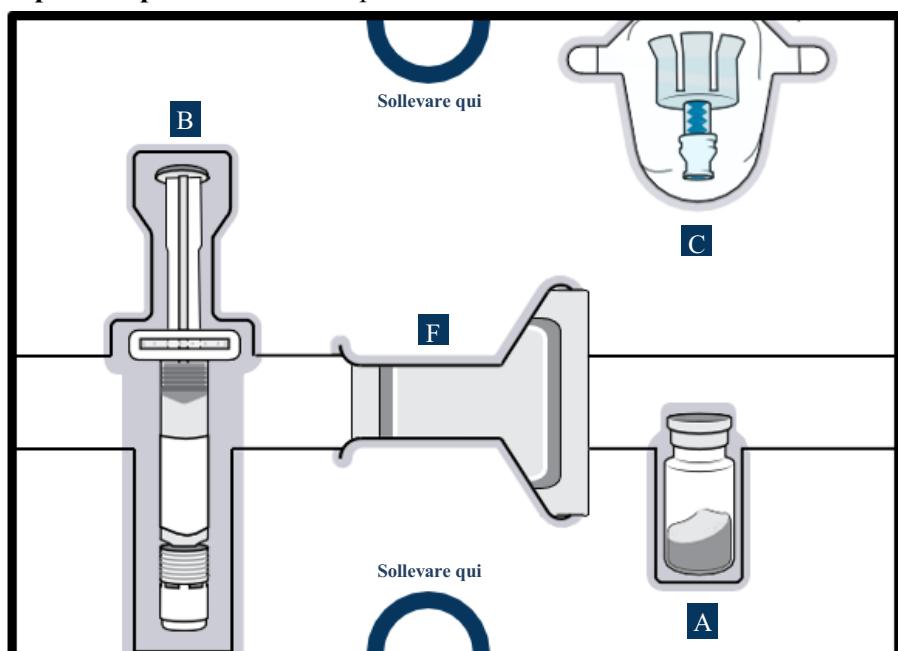
Un operatore sanitario fornirà la formazione sulla corretta preparazione e somministrazione di Winrevair seguendo passo dopo passo questo opuscolo “Istruzioni per l’uso” e deciderà se il paziente o la persona che fornisce assistenza è in grado di preparare e somministrare Winrevair in modo autonomo.

Assicurarsi che il paziente o la persona che fornisce assistenza sia in grado di eseguire correttamente le seguenti operazioni:

1. Ricostituire il medicinale
2. Misurare la quantità corretta di medicinale in base alla prescrizione del paziente
3. Selezionare e preparare una sede di iniezione adeguata
4. Iniettare il medicinale per via sottocutanea

### Conoscere le parti della confezione

**Ripiano superiore:** Da usare per **miscelare** il medicinale



**A - 1 Flaconcino di Winrevair medicinale in polvere**

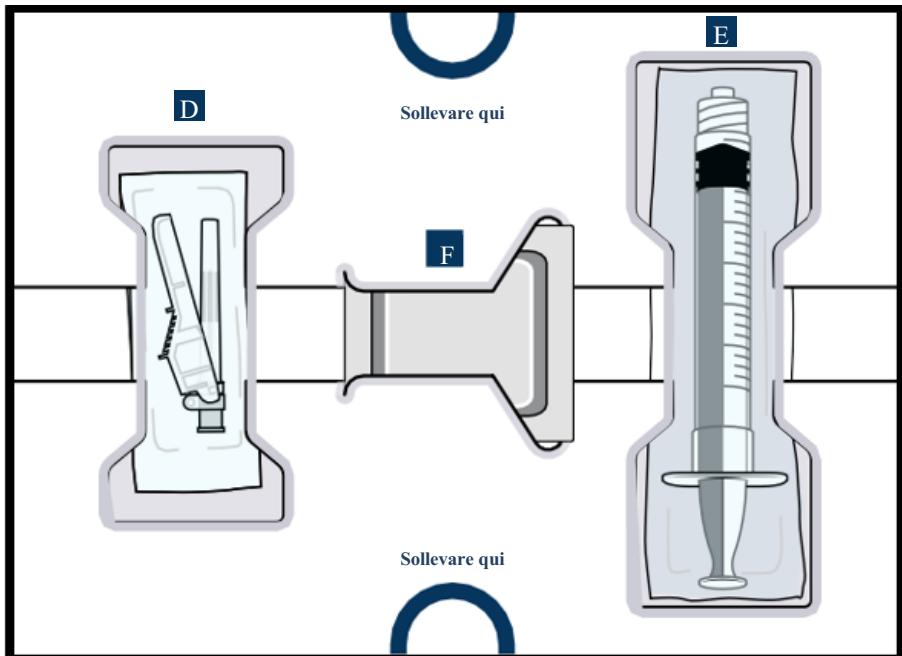


**B - 1 Siringa preriempita (solvente) con acqua sterile per miscelare il medicinale in polvere in forma liquida**



**C - 1 Adattatore per flaconcino per collegare il flaconcino alla siringa**

**Ripiano inferiore:** Da usare per **iniettare** il medicinale



**D** — 1 Ago per  
l'iniezione



**E** — 1 Siringa dosatrice vuota  
per misurare, prelevare e  
iniettare il medicinale



**F** — 4 Tamponi imbevuti di alcol  
(2 su ogni ripiano)

### Informazioni importanti da sapere prima di eseguire l'iniezione

- Deve miscelare questo medicinale prima dell'uso. Si assicuri che il medicinale in polvere nel flaconcino sia completamente disiolto al momento dell'iniezione.
- **Controlli la dose prescritta (la quantità in "mL") ogni volta che usa il medicinale. La dose prescritta può variare.**
- Per preparare la dose prescritta, usi solo i materiali contenuti nella confezione.
- Non apra la confezione e non misceli il medicinale fino a quando non è pronto per usarlo.
- **Non riutilizzi i materiali in dotazione.** Dopo l'iniezione, smaltisca il medicinale non usato e i materiali usati secondo le normative locali. Vedere le pagine 36-37 per ulteriori informazioni.

### Conservazione della confezione

- Conservi l'intera confezione in frigorifero, ma non congelarla.
- Lasci il medicinale e i materiali nella confezione e lontano dalla luce.
- Tenga la confezione fuori dalla vista e dalla portata dei bambini e degli animali domestici.

### Per iniziare

Ogni paziente o persona che fornisce assistenza che deve preparare e iniettare Winrevair deve prima essere formato da un operatore sanitario e ritenuto in grado di somministrare autonomamente Winrevair.

## **1 Controlli il medicinale Winrevair e la data di scadenza**

Tolga la confezione di Winrevair dal frigorifero.

- ✓ **Controlli la data di scadenza ed eventuali segni di danneggiamento** sulla confezione o sui materiali.

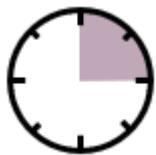
⚠ Non usi il prodotto se è scaduto o danneggiato. Informi immediatamente il medico o il farmacista per ottenere una nuova confezione.

- ✓ **Controlli di avere il medicinale** che le ha prescritto il medico.

## **2 Lasci che la confezione raggiunga la temperatura ambiente, metta insieme i materiali e si lavi le mani.**

Attenda 15 minuti per consentire alla confezione di raggiungere la temperatura ambiente.

L'iniezione con il medicinale freddo è più dolorosa.



**15 minuti**

Con la confezione, metta insieme questi oggetti e scelga una superficie pulita e piana dove preparare e iniettare la dose.



Contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti



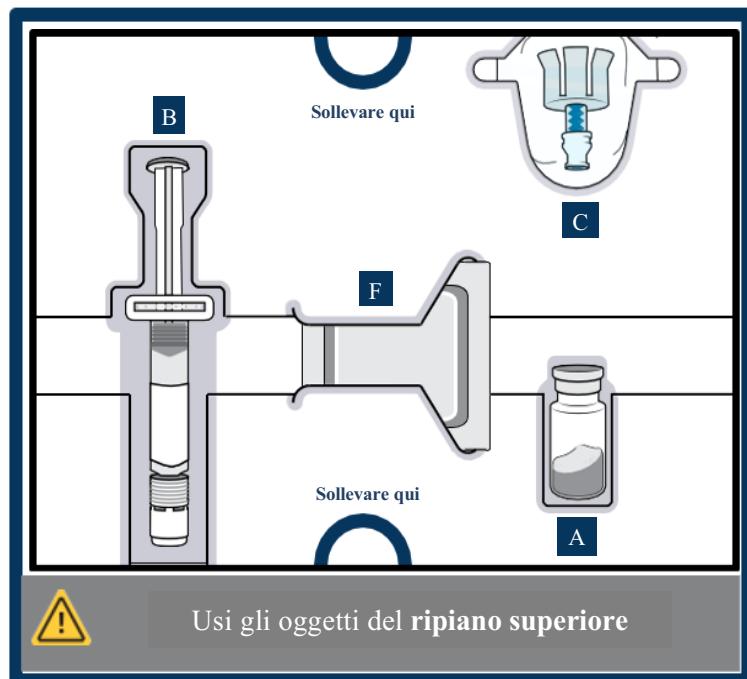
Garze,  
batuffoli di cotone o bende

Lavi le mani con sapone e acqua.

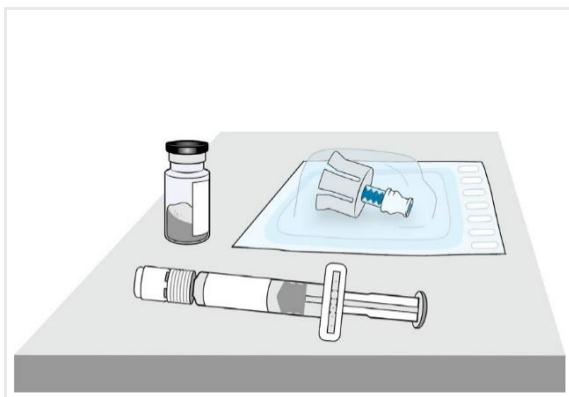


## Miscelare il medicinale in polvere in forma liquida (Miscelare)

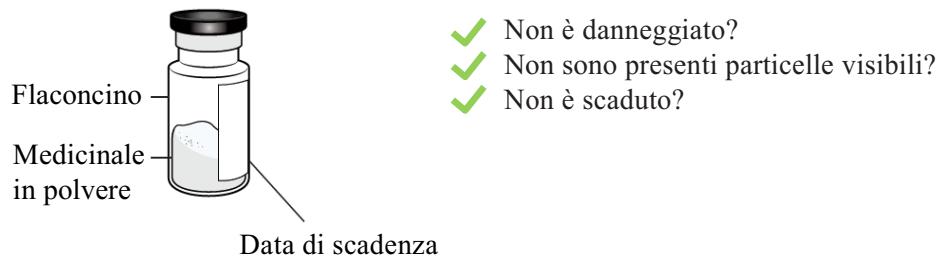
Inizi dal ripiano superiore



### 3 Prenda dalla confezione il flaconcino, la siringa preriempita e l'adattatore per flaconcino



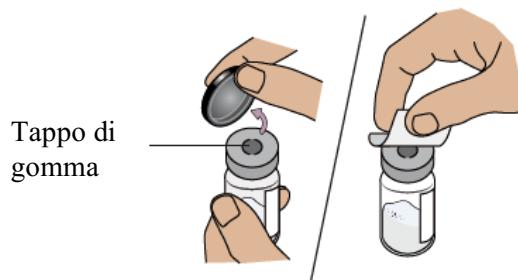
### 4a Controlli il medicinale e il flaconcino



Controlli l'etichetta del flaconcino per **avere conferma che il medicinale non sia scaduto**. Ispezioni visivamente il medicinale in polvere. Deve essere di colore da bianco a biancastro e può avere l'aspetto di una massa compatta o spezzettata.

**⚠️** Non usi il medicinale se è scaduto, danneggiato o se contiene particelle visibili

#### 4b Rimuova la capsula di chiusura di plastica e pulisca il flaoncino

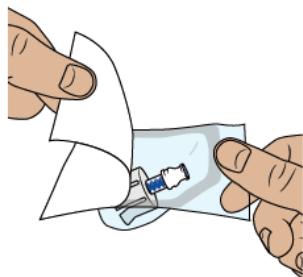


Rimuova la capsula di chiusura di plastica e **pulisca il tappo di gomma sulla parte superiore del flaoncino** con un tampone imbevuto di alcol.

- ⚠ Non usi il medicinale se la capsula di chiusura del flaoncino è mancante
- ⚠ Non tocchi il tappo di gomma pulito

Metta da parte il flaoncino su una superficie pulita e piana.

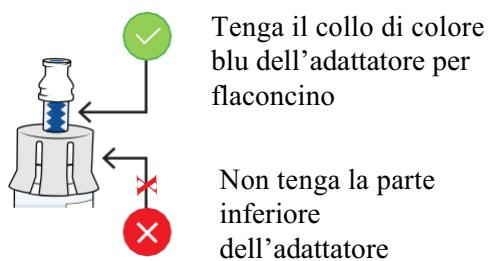
#### 5a Allinei l'adattatore per flaoncino al flaoncino



Apra la confezione dell'adattatore per flaoncino e lo rimuova dalla confezione.



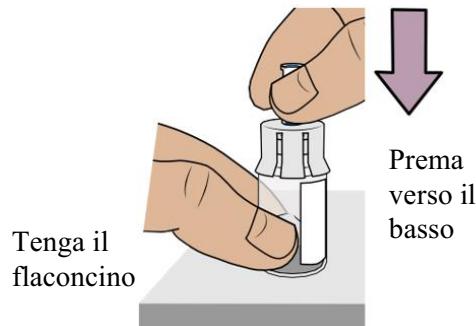
Per collegare l'adattatore per flaoncino:



**Tenga il collo di colore blu dell'adattatore per flaconcino e lo allinei alla parte superiore del flaconcino.**

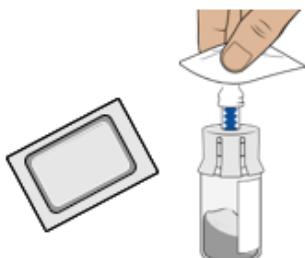
**⚠️ Non tocchi l'interno dell'adattatore per flaconcino per mantenerlo pulito ed evitare oggetti taglienti**

### **5b Colleghi l'adattatore per flaconcino al flaconcino**



Tenga il flaconcino con una mano. **Prema con decisione l'adattatore per flaconcino verso il basso**, in modo che scatti in posizione (può avvertire una certa resistenza).

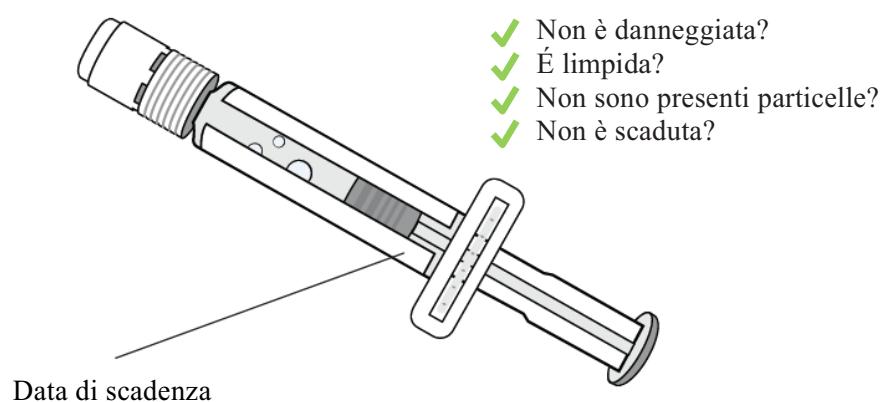
### **5c Pulisca l'adattatore per flaconcino**



Pulisca la parte superiore dell'adattatore per flaconcino con un tampone imbevuto di alcol.

### **6 Controlli la siringa preriempita**

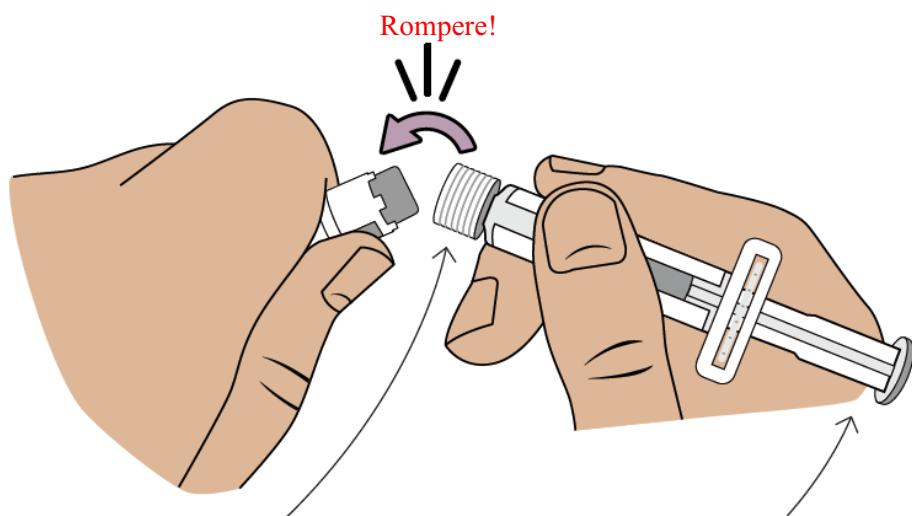
Verifichi che il prodotto non sia scaduto. Controlli visivamente che l'acqua sterile all'interno della siringa preriempita sia limpida.



**⚠️ Non usi il prodotto se vede grumi, particelle, cambiamento di colore o se il prodotto è scaduto.**

## 7 Rompa la capsula di chiusura bianca della siringa preriempita

Rompa la capsula di chiusura della siringa preriempita lungo la perforazione.



**⚠️ Non tocchi la punta della siringa preriempita**

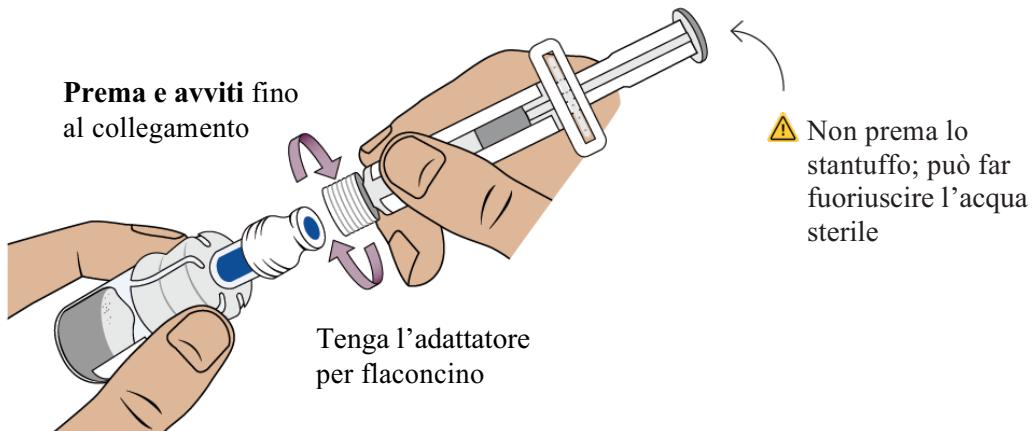
**⚠️ Non prema lo stantuffo; può far fuoriuscire l'acqua sterile**

## 8 Colleghi la siringa preriempita all'adattatore per flaconcino

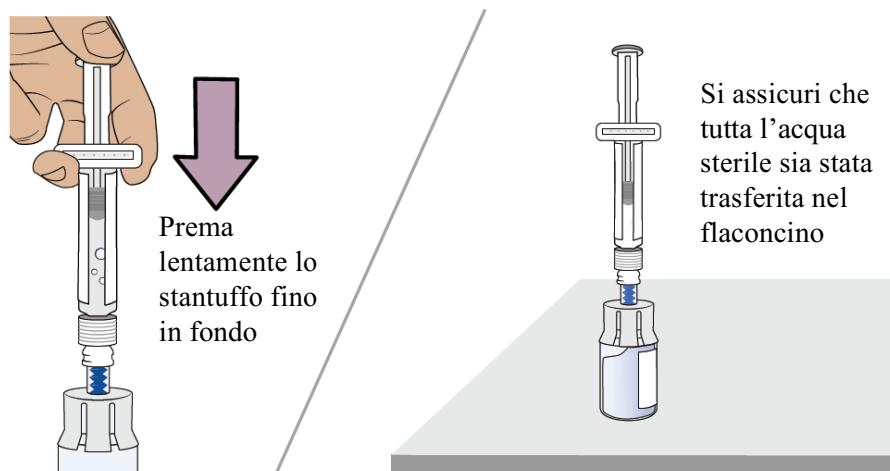
Ora prenda il flaconcino contenente il medicinale con l'adattatore per flaconcino collegato.

**Allinei la punta della siringa preriempita al cerchio blu sull'adattatore per flaconcino.**

**Prema e avviti la siringa preriempita all'adattatore per flaconcino fino a quando non riesce più a girarla.** Durante la rotazione, si assicuri di tenere fermo l'adattatore per flaconcino.



## 9 Trasferisca l'acqua sterile dalla siringa preriempita al flaconcino



Prema *lentamente* lo stantuffo fino in fondo per trasferire tutta l'acqua sterile nel flaconcino (lo stantuffo si muoverà verso l'alto: è normale).

## 10 Ruoti per miscelare il medicinale

Ruotare

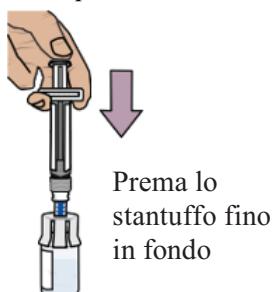


 Non agiti il flaconcino

Tenendo la siringa preriempita, ruoti **delicatamente** il flaconcino con un movimento circolare fino a quando la polvere non sarà completamente disiolta. Questa operazione può richiedere fino a **2 minuti. Non scuotere o agitare energicamente.**

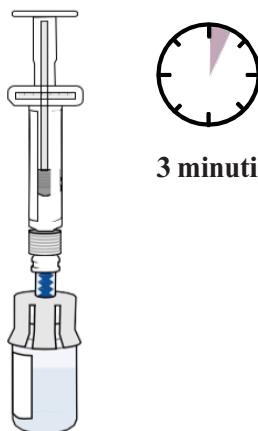


Quando il medicinale è ben miscelato, deve essere limpido. Se così non fosse, ripeta questo passaggio fino a quando non diventerà limpido.



**Prema lo stantuffo fino in fondo** di nuovo per assicurarsi che tutto il liquido si trovi nel flaconcino poiché una parte di liquido può essere tornata nella siringa (lo stantuffo si muoverà verso l'alto: è normale).

### 11 Attenda che le bolle scompaiano



**Metta da parte il flaconcino e attenda che le bolle scompaiano.**

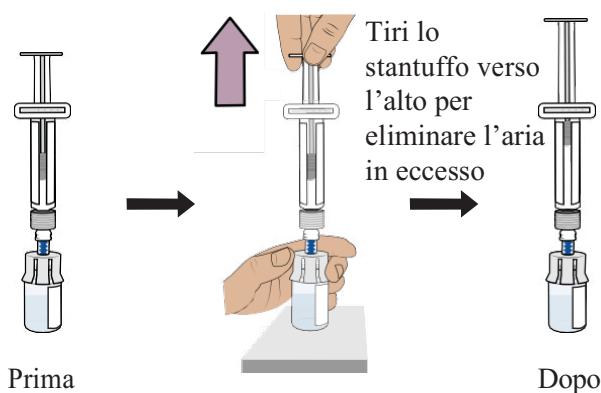
Questa operazione può richiedere fino a 3 minuti.

**⚠ Prima di continuare, si assicuri che il medicinale contenuto nel flaconcino:**

- ✓ Sia da limpido a opalescente e da incolore a leggermente giallo-brunastro.
- ✓ Non contenga grumi o polvere.
- ✓ Non contenga bolle grandi.

È normale che si formi una leggera schiuma (piccole bolle) attorno ai bordi del flaconcino.

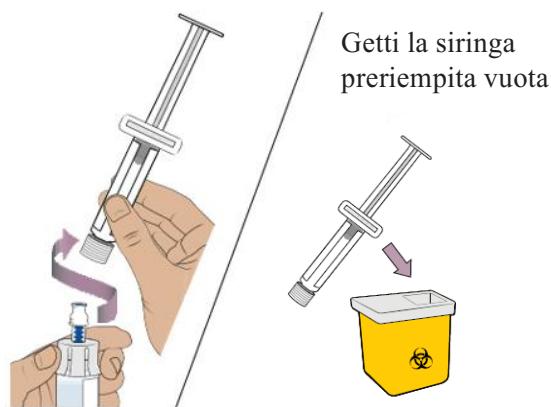
### 12 Prepari il flaconcino eliminando l'aria in eccesso



Con il flaconcino orientato in posizione verticale, **tiri delicatamente lo stantuffo verso l'alto** fino alla parte superiore del corpo della siringa, prestando attenzione a non estrarre lo stantuffo dalla siringa.

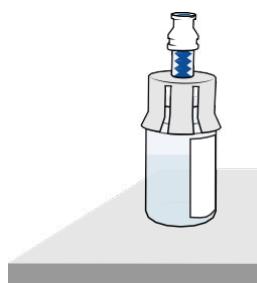
**Suggerimento:** Questo passaggio serve solo a far uscire l'aria in eccesso dal flaconcino per ridurre la pressione nel flaconcino ed evitare che il medicinale fuoriesca durante la rimozione della siringa.

### 13 Rimuova la siringa preriempita dal flaconcino



Tenga l'adattatore per flaconcino e sviti la siringa dal flaconcino.

Getti la siringa nel contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti.

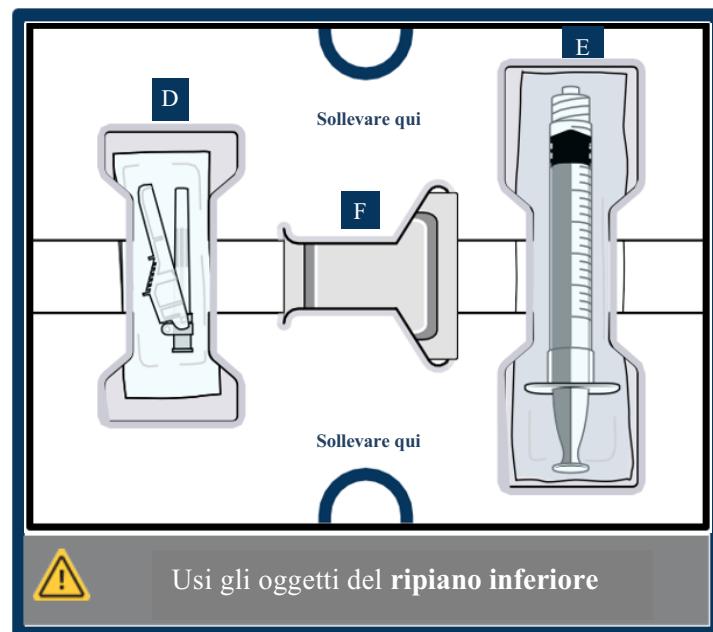


Deve avere un flaconcino di medicinale preparato e pronto per essere utilizzato nei passaggi successivi.

### Prelevare la dose prescritta (Prelevare)

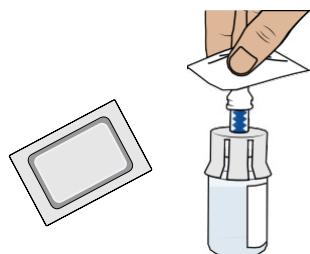
Per i prossimi passaggi, le serviranno:

- Flaconcino di medicinale miscelato
- Oggetti del ripiano inferiore



## 14 Pulisca la parte superiore dell'adattatore per flaconcino

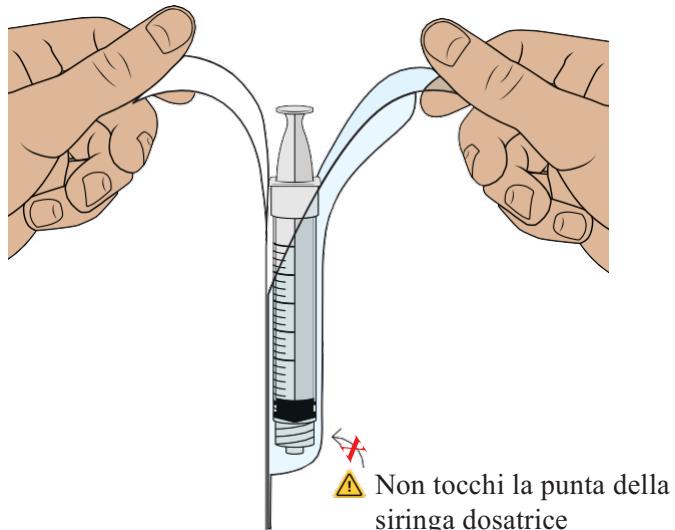
Pulisca la parte superiore dell'adattatore per flaconcino con un nuovo tampone imbevuto di alcol prelevato dal ripiano inferiore.



## 15 Rimuova la siringa dosatrice vuota dalla confezione

Individui la siringa dosatrice vuota nel ripiano inferiore e la rimuova dalla confezione.

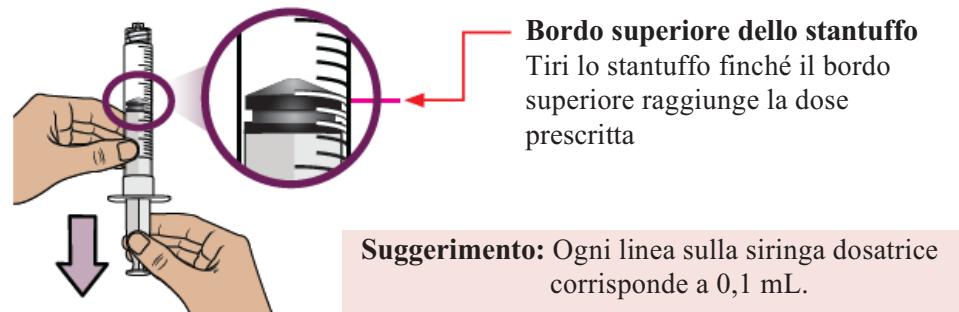
Userà questa siringa dosatrice per misurare il medicinale che le occorre (in base alla dose prescritta).



## 16 Faccia entrare l'aria nella siringa dosatrice

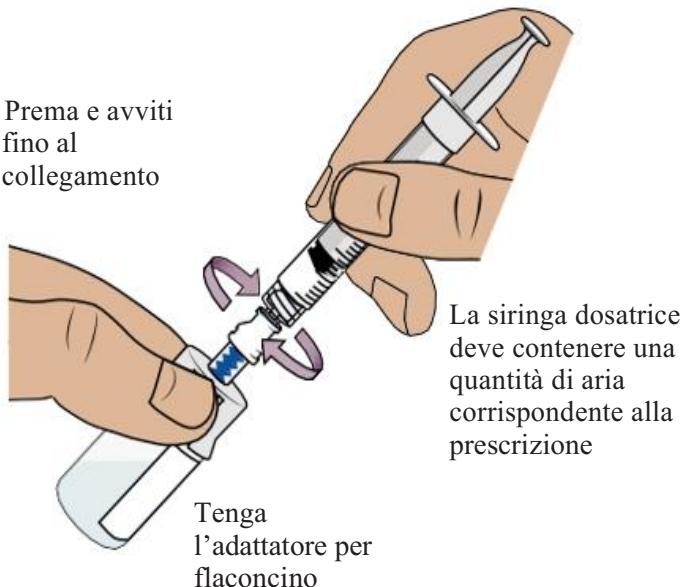
**⚠️** Questa operazione è necessaria per assicurarsi che la pressione nel flaconcino sia uniforme e per ottenere una dose precisa.

Tenga la siringa dosatrice in posizione verticale con la punta verso l'alto e tiri lo stantuffo verso il basso per aspirare l'aria nella siringa dosatrice. Si fermi quando raggiunge la quantità in "mL" indicata nella prescrizione.



## 17 Colleghi la siringa dosatrice al flaconcino

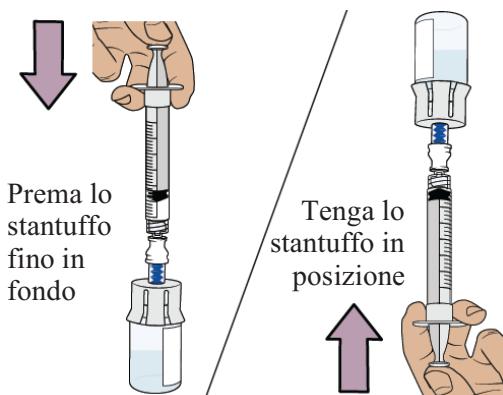
Tenendo l'adattatore per flaconcino, avviti la siringa dosatrice finché non si ferma.



## 18 Prema l'aria nel flaconcino, quindi lo capovolga

Prema lo stantuffo fino in fondo per trasferire tutta l'aria nel flaconcino.

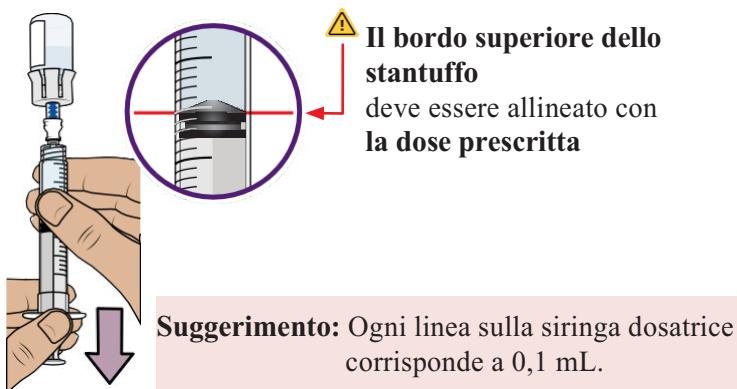
Quindi, **tenga lo stantuffo in posizione** con il pollice e capovolga il flaconcino.



## 19 Tiri indietro lo stantuffo per prelevare la dose

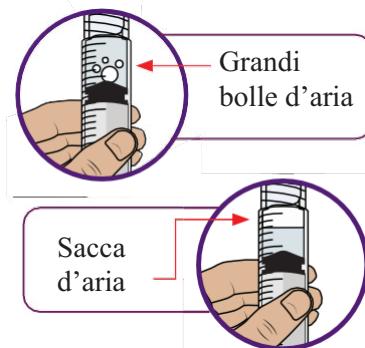
Con il flaconcino e la siringa dosatrice capovolti, **tiri lentamente indietro lo stantuffo**.

Si ferma quando raggiunge la **quantità in “mL” indicata nella prescrizione**.



## 20 Controlli se sono presenti bolle d'aria e sacche d'aria

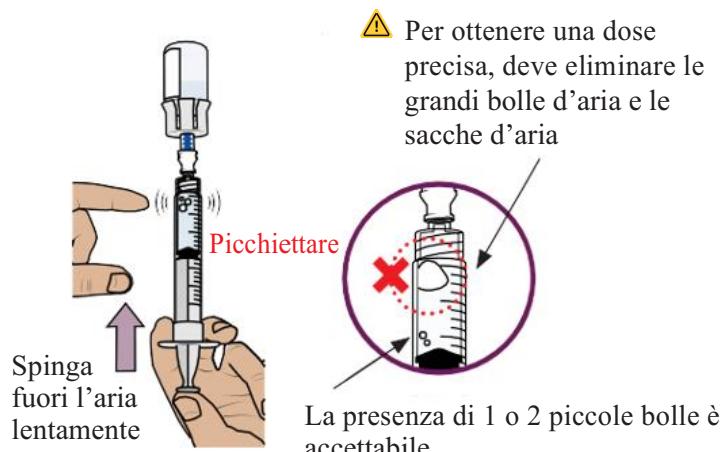
Controlli se nella siringa sono presenti grandi bolle d'aria o una sacca d'aria. Nei prossimi passaggi eliminerà l'aria in eccesso.



## 21 Elimini le bolle d'aria e le sacche d'aria

Se vede bolle d'aria o una sacca d'aria, picchietti sul lato della siringa dosatrice per spostare l'aria verso l'alto.

**Prema lentamente lo stantuffo verso l'alto** per eliminare l'aria in eccesso.



## 22 Confronti la quantità di medicinale con la dose prescritta

Dopo aver eliminato tutta l'aria in eccesso, **confronti la quantità di medicinale con la dose prescritta.**

**Se nella siringa non è presente la quantità prescritta,** tiri *lentamente* indietro lo stantuffo per prelevare altro medicinale.



Ripeta i passaggi da 19 a 21 finché non raggiunge la **dose prescritta** e non sono più visibili bolle d'aria di grandi dimensioni.

## 23 Verifichi la dose prescritta

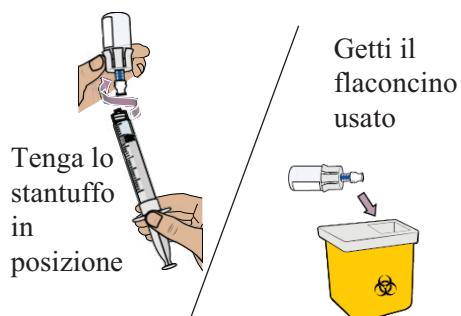
Prima di continuare, si assicuri che la siringa dosatrice contenga la dose prescritta.



Il bordo superiore dello  
stantuffo deve essere  
allineato con **la dose  
prescritta**

**⚠️ Se la quantità non corrisponde alla dose prescritta, ripeta i passaggi da 19 a 22.**

## 24 Rimuova la siringa dosatrice dal flaconcino e la metta da parte



**Tenga lo stantuffo in posizione con una mano.** Con l'altra mano, tenga l'adattatore per flaconcino e sviti la siringa dosatrice piena dal flaconcino.

Getti il flaconcino nel contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti.

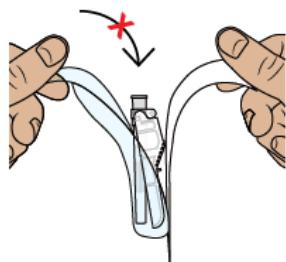


Posizioni la siringa dosatrice piena su una superficie pulita e piana.

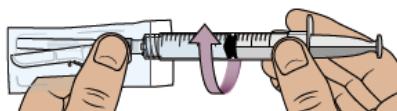
**⚠️** Non tocchi la punta della siringa dosatrice o non lasci che tocchi alcuna superficie.

## 25 Colleghi l'ago per l'iniezione

**⚠️** Non tocchi il cono di collegamento dell'ago



Individui l'ago nel ripiano inferiore e apra la confezione.



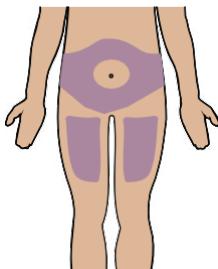
Con l'ago ancora nella confezione, **tenga la base dell'ago e ruoti la siringa dosatrice** fino a quando non si ferma. Rimuova la confezione dell'ago.



**Sposti la protezione di sicurezza dall'ago** verso la siringa secondo l'angolazione mostrata nella figura. Posizioni la siringa dosatrice su una superficie pulita e piana.

**⚠️** Non rimuova il cappuccio dall'ago

## 26 Scelga e pulisca la sede di iniezione



**Scelga una sede di iniezione** sullo stomaco (addome) o sulla parte superiore della coscia. Se effettua l'iniezione nell'area dello stomaco, eviti un'area di 5 cm intorno l'ombelico.

Scelga una sede diversa ogni volta che effettua un'iniezione.

**⚠ Non effettui l'iniezione nelle zone in cui la pelle è danneggiata, dolente o in cui sono presenti lividi o macchie rosse**

**⚠ Non effettui l'iniezione attraverso gli indumenti**



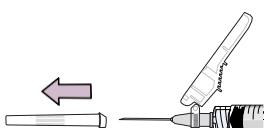
**Pulisca la sede di iniezione** con un nuovo tampone imbevuto di alcol.

**⚠ Non tocchi di nuovo la sede di iniezione pulita**

**Adesso è pronto per iniettare il medicinale.**

### Iniettare il medicinale (Iniezione)

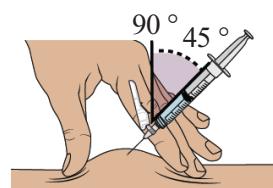
## 27 Inietti il medicinale



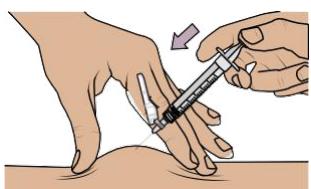
Rimuova il cappuccio dall'ago.

Getti il cappuccio.

**⚠ Non tocchi lo stantuffo fino al momento dell'iniezione, in modo da non far fuoriuscire il medicinale**



Delicatamente **pizzichi e tenga una piega della pelle** nel punto in cui effettuerà l'iniezione.  
Inserisca l'ago con un **movimento simile a quello di una freccetta e con un angolo da 45° a 90°**.  
In questo modo effettuerà l'iniezione direttamente sotto la pelle (iniezione sottocutanea).

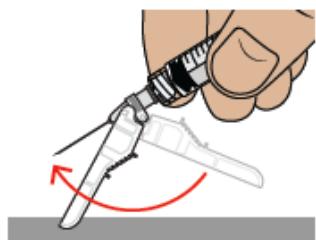


**Prema** lo stantuffo fino in fondo con una pressione lenta e costante, finché la siringa dosatrice non sarà vuota. **Verifichi che sia stato iniettato tutto il medicinale.**  
Adesso può lasciare la piega della pelle.

**⚠️ Tenga sempre le dita lontane dall'ago.**



Tenendo lo stantuffo premuto, **rimuova l'ago dalla pelle** mantenendo lo stesso angolo con cui l'ha inserito.



Per applicare nuovamente la protezione di sicurezza, spinga la protezione contro una superficie piana fino a quando sente un "clic" e vede che l'ago è coperto.



Getti la siringa dosatrice e gli oggetti usati in un contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti.

**⚠️ Non rimuova l'ago dalla siringa dosatrice**

## Come eliminare Winrevair

Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente. Si assicuri di seguire le normative locali per lo smaltimento, poiché possono essere differenti dalle raccomandazioni generali riportate di seguito.

- Getti il flaconcino usato (compreso il liquido residuo di Winrevair), l'ago, i cappucci del flaconcino e dell'ago e le siringhe usate in un contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti.
- Non getti i flaconcini di Winrevair, le siringhe o l'ago nei rifiuti domestici.
- **Non riutilizzi il materiale in dotazione.** Questo prodotto è monouso e deve essere usato una sola volta.
- **Importante:** Tenga sempre il contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti fuori dalla portata dei bambini e degli animali domestici.



Se non ha a disposizione un contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti, può usare un contenitore domestico che:

- sia in plastica resistente,
- possa essere chiuso con un coperchio ermetico e resistente alle perforazioni, senza che gli oggetti appuntiti possano fuoriuscire,
- stia in posizione verticale e stabile durante l'uso,
- sia resistente alle perdite e
- sia opportunamente etichettato per avvertire della presenza di rifiuti pericolosi all'interno del contenitore

Quando il contenitore è quasi pieno, dovrà seguire le linee guida locali riguardanti le modalità corrette per lo smaltimento dello stesso.

Non ricicli il contenitore usato

## Domande frequenti

### Cosa devo fare se fuoriesce sangue dalla sede di iniezione?

Applichi subito un batuffolo di cotone o una benda sulla pelle ed eserciti una leggera pressione. Se il sanguinamento non si ferma, contatti immediatamente il medico o il farmacista.

### Dove posso trovare la quantità che mi è stata prescritta?

La quantità che le è stata prescritta, espressa in “mL”, è riportata sulla prescrizione. Contatti il medico o il farmacista se non riesce a trovare la quantità che le è stata prescritta.

### Cosa devo fare se accidentalmente verso del medicinale sulla mia pelle o sulla superficie di lavoro?

Lavi immediatamente la zona accuratamente con acqua e sapone.

**Cosa devo fare se non sono sicuro di aver somministrato correttamente la dose prescritta?**

Contatti il medico o il farmacista.

**Cosa devo fare se lo stantuffo della siringa dosatrice si muove automaticamente quando cerco di prelevare il medicinale dal flaoncino?**

Non si preoccupi se lo stantuffo si muove leggermente da solo mentre sta riempiendo di medicinale la siringa dosatrice.

Con una mano, **tenga lo stantuffo in posizione per impedirgli di muoversi**.

Con l'altra mano, sviti il flaoncino dalla siringa dosatrice. Una volta svitato il flaoncino, può lasciare tranquillamente lo stantuffo.

Può evitare questo movimento automatico dello stantuffo introducendo aria nel flaoncino prima di riempire la siringa dosatrice con il medicinale. Per le istruzioni dettagliate, consulti i passaggi da 16 a 23.

**Cosa devo fare se i componenti della confezione sono danneggiati o compromessi (ad esempio, presentano cambiamento di colore, sono torbidi o con presenza di particelle)?**

Se alcuni componenti sono danneggiati o compromessi, non utilizzi la confezione. Contatti il medico o il farmacista per ottenere una nuova confezione.

**Cosa devo fare se il medicinale non diventa trasparente dopo averlo miscelato e agitato?**

Non utilizzi il medicinale se dopo aver agitato il flaoncino per circa 2 minuti e averlo lasciato riposare per altri 3 minuti, il medicinale nel flaoncino rimane torbido o presenta grumi, polvere o particelle estranee. Contatti il medico o il farmacista per ottenere una nuova confezione.

**Cosa devo fare se l'acqua sterile non esce dalla siringa preriempita?**

Verifichi che l'adattatore per flaoncino sia collegato saldamente al flaoncino. Se così non fosse, tenga il flaoncino e prema con forza l'adattatore per flaoncino per assicurarsi che questi fori il tappo di gomma del flaoncino.

**Cosa devo fare se ho lasciato cadere i componenti della confezione?**

Non utilizzi la confezione se qualsiasi oggetto è danneggiato. Se ha dubbi, contatti il medico o il farmacista per ottenere una nuova confezione.

**Posso utilizzare la confezione se è stata lasciata fuori dal frigorifero?**

Se la confezione non utilizzata è rimasta fuori dal frigorifero per un periodo di tempo prolungato, contatti il medico o il farmacista prima di procedere.

**Devo usare immediatamente il medicinale miscelato?**

Le consigliamo di iniettare il medicinale immediatamente dopo averlo miscelato, ma non oltre 4 ore dalla miscelazione. Se sono trascorse più di 4 ore, getti il medicinale miscelato non utilizzato. Se ha domande o dubbi sul processo, contatti il medico o il farmacista.

**Come posso farmi aiutare a preparare e praticare l'iniezione?**

Se ha domande sulla corretta somministrazione di Winrevair o ha bisogno di ulteriori informazioni, può contattare il medico o il farmacista.

Per ulteriori informazioni relative a questo medicinale, contatti il medico o il farmacista o il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Troverà i dettagli del rappresentante locale nel foglio illustrativo: Informazioni per il paziente.

Questo opuscolo è stato aggiornato MM/AAAA

## Istruzioni per l'uso

**Winrevair 45 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile (confezione - 2 flaconcini)**  
**Winrevair 60 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile (confezione - 2 flaconcini)**  
sotatercept

**IMPORTANTE: legga questo opuscolo prima dell'uso**

### Istruzioni per l'uso

Winrevair 45 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile (confezione - 2 flaconcini)  
Winrevair 60 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile (confezione - 2 flaconcini)

Questo opuscolo contiene le istruzioni su come preparare e iniettare Winrevair polvere e solvente per soluzione iniettabile. Il foglio illustrativo, anch'esso fornito nella confezione, contiene tutte le informazioni importanti per lei.

Dose basata sul peso del paziente

Solo per iniezione sottocutanea (s.c.) (iniettare direttamente sotto la pelle)

### In questo opuscolo: (Importante)

Informazioni importanti per gli operatori sanitari .....	3
Prima di iniziare .....	4
Conoscere le parti della confezione.....	6
Informazioni importanti da sapere prima di eseguire l'iniezione.....	8
Conservazione della confezione .....	9
Per iniziare.....	10
- <b>Miscelare</b> il medicinale in polvere in forma liquida.....	12
- <b>Combinare</b> il medicinale di entrambi i flaconcini .....	24
- <b>Prelevare</b> la dose prescritta .....	30
- <b>Iniettare</b> la medicina .....	36
Come eliminare Winrevair .....	38
Domande frequenti .....	40

## **! Informazioni importanti per gli operatori sanitari**

Un operatore sanitario fornirà la formazione sulla corretta preparazione e somministrazione di Winrevair seguendo passo dopo passo questo opuscolo “Istruzioni per l’uso” e deciderà se il paziente o la persona che fornisce assistenza è in grado di preparare e somministrare Winrevair in modo autonomo.

Assicurarsi che il paziente o la persona che fornisce assistenza sia in grado di eseguire correttamente le seguenti operazioni:

1. Ricostituire il medicinale
2. Combinare il medicinale di entrambi i flaconcini
3. Misurare la quantità corretta di medicinale in base alla prescrizione del paziente
4. Selezionare e preparare una sede di iniezione adeguata
5. Iniettare il medicinale per via sottocutanea

### **Prima di iniziare**

#### **Legga questo opuscolo**

Legga queste istruzioni dall’inizio alla fine prima di usare Winrevair per la prima volta e prima di ogni somministrazione. Queste istruzioni possono contenere nuove informazioni.

#### **Inizi con il medico o l’infermiere**

Non usi Winrevair prima che il medico o l’infermiere abbia mostrato a lei o a chi si prende cura di lei il modo corretto di prepararlo e iniettarlo. Il medico o l’infermiere deve mostrarle come iniettare Winrevair prima di usarlo per la prima volta.

#### **Domande?**

Se ha domande sulla corretta somministrazione di Winrevair o ha bisogno di ulteriori informazioni, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere.



#### **Come usare questo medicinale**

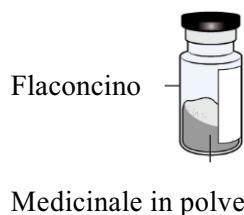
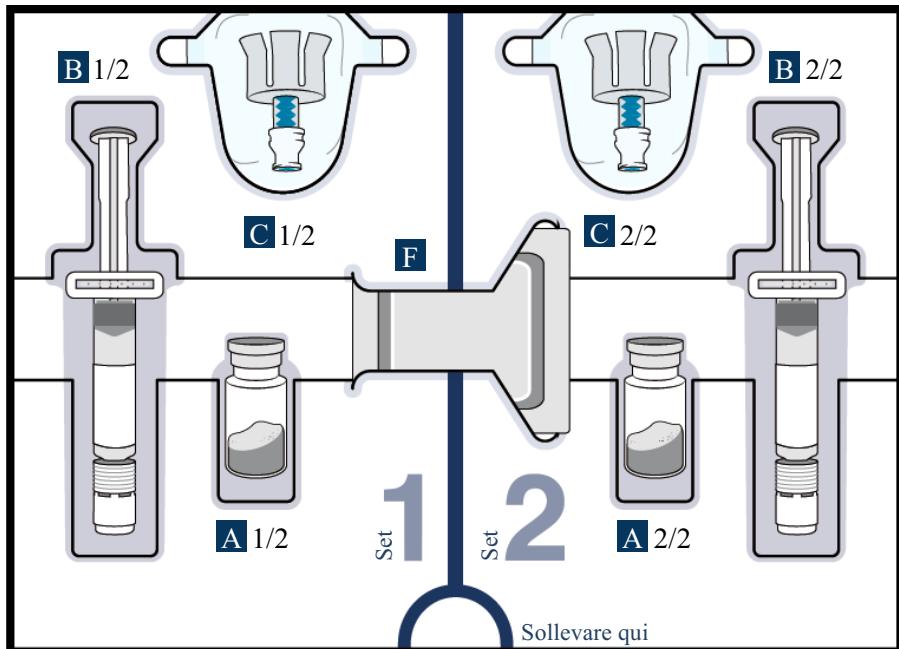
Prima di eseguire l’iniezione, si accerti di aver letto le istruzioni complete contenute in questo opuscolo per ottenere la giusta dose di medicinale.

- **Miscoli** il medicinale nel flaconcino 1
- **Miscoli** il medicinale nel flaconcino 2
- **Combini** il medicinale di entrambi i flaconcini
- **Prelevi** la dose che le è stata prescritta dal flaconcino 2
- A questo punto sarà pronto per **iniettare** il medicinale

Vada alle pagine successive per le indicazioni passo dopo passo.

## Conoscere le parti della confezione

**Ripiano superiore:** Da usare per **miscelare** il medicinale



A ■ 2 Flaconcini  
di Winrevair  
medicinale in polvere

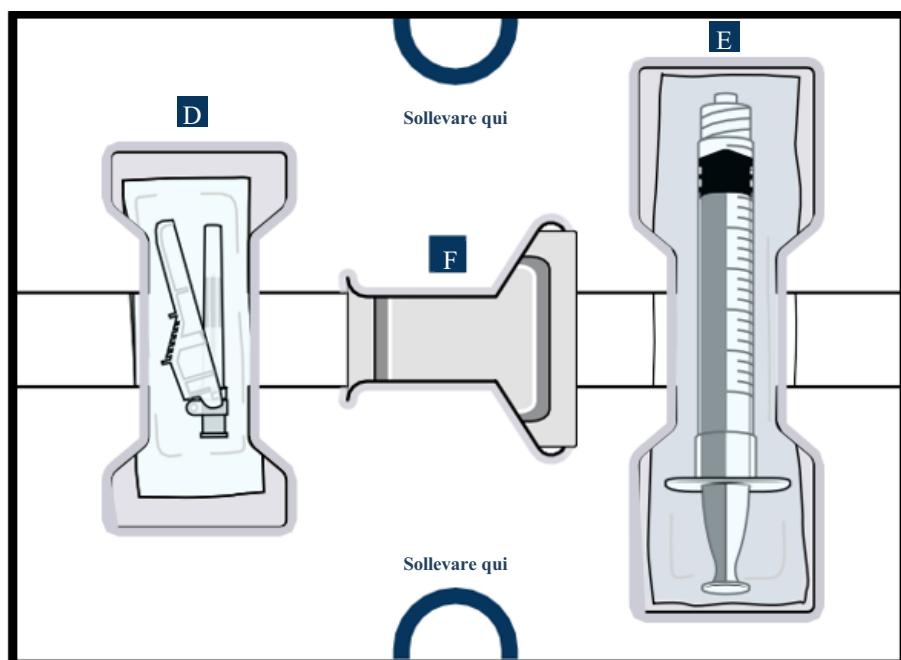


B ■ 2 Siringhe preempite  
(solvente) con acqua sterile per  
miscelare il medicinale in polvere in  
forma liquida



C ■ 2 Adattatori per  
flaconcino per collegare il  
flaconcino alla siringa

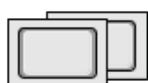
**Ripiano inferiore:** Da usare per **iniettare** il medicinale



**D** ■ 1 Ago per  
l'iniezione



**E** ■ 1 Siringa dosatrice vuota  
per misurare, prelevare e  
iniettare il medicinale



**F** ■ 8 Tamponi imbevuti di alcol  
(4 su ogni ripiano)

### Informazioni importanti da sapere prima di eseguire l'iniezione

- Deve miscelare questo medicinale prima dell'uso. Si assicuri che il medicinale in polvere nel flaconcino sia completamente disiolto al momento dell'iniezione.
- **Controlli la dose prescritta (la quantità in "mL") ogni volta che usa il medicinale. La dose prescritta può variare.**
- Per preparare la dose prescritta, usi solo i materiali contenuti nella confezione.
- Non apra la confezione e non misceli il medicinale fino a quando non è pronto per usarlo.
- **Non riutilizzi i materiali in dotazione.** Dopo l'iniezione, smaltisca il medicinale non usato e i materiali usati secondo le normative locali. Vedere le pagine 38-39 per ulteriori informazioni.

### Conservazione della confezione

- Conservi l'intera confezione in frigorifero, ma non congelarla.
- Lasci il medicinale e i materiali nella confezione e lontano dalla luce.
- Tenga la confezione fuori dalla vista e dalla portata dei bambini e degli animali domestici.

### Per iniziare

Ogni paziente o persona che fornisce assistenza che deve preparare e iniettare Winrevair deve prima essere formato da un operatore sanitario e ritenuto in grado di somministrare autonomamente

Winrevair.

## 1 Controlli il medicinale Winrevair e la data di scadenza

Tolga la confezione di Winrevair dal frigorifero.

- ✓ **Controlli la data di scadenza ed eventuali segni di danneggiamento** sulla confezione o sui materiali.

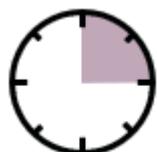
⚠ Non usi il prodotto se è scaduto o danneggiato. Informi immediatamente il medico o il farmacista per ottenere una nuova confezione.

- ✓ **Controlli di avere il medicinale** che le ha prescritto il medico.

## 2 Lasci che la confezione raggiunga la temperatura ambiente, metta insieme i materiali e si lavi le mani.

Attenda 15 minuti per consentire alla confezione di raggiungere la temperatura ambiente.

L'注射 con il medicinale freddo è più dolorosa.



**15 minuti**

Con la confezione, metta insieme questi oggetti e scelga una superficie pulita e piana dove preparare e iniettare la dose.



Containitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti



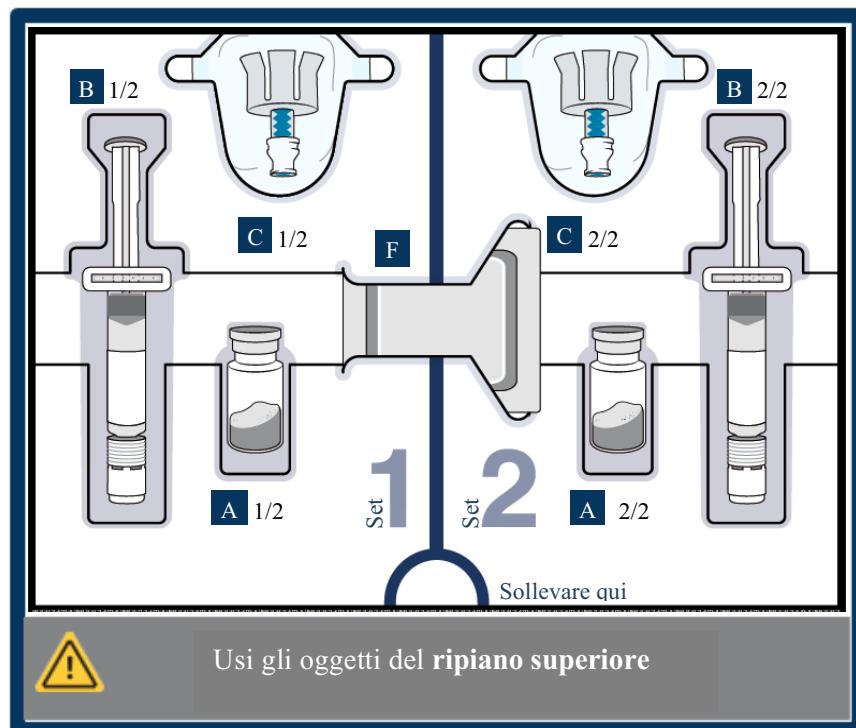
Garze, batuffoli di cotone o bende

Lavi le mani con sapone e acqua.

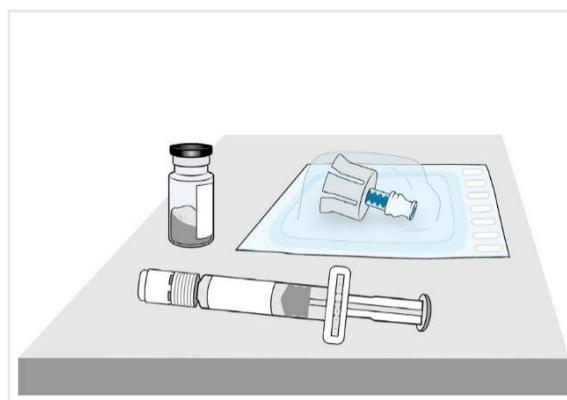


## Miscelare il medicinale in polvere in forma liquida (Miscelare)

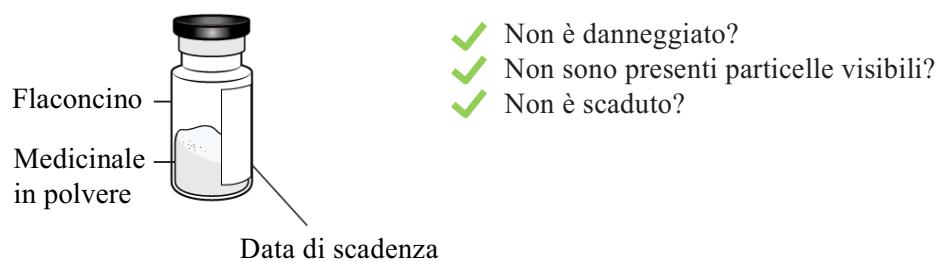
Inizi dal ripiano superiore



**3 Prenda dalla confezione il flaconcino 1, la siringa preriempita 1 e l'adattatore per flaconcino 1.**



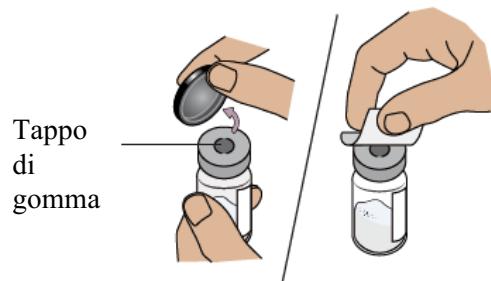
**4a Controlli il medicinale e il flaconcino**



Controlli l'etichetta del flaconcino per **avere conferma che il medicinale non sia scaduto**. Ispezioni visivamente il medicinale in polvere. Deve essere di colore da bianco a biancastro e può avere l'aspetto di una massa compatta o spezzettata.

**⚠** Non usi il medicinale se è scaduto, danneggiato o se contiene particelle visibili.

#### 4b Rimuova la capsula di chiusura di plastica e pulisca il flaoncino



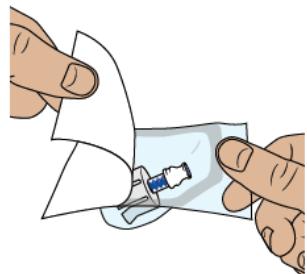
Rimuova la capsula di chiusura di plastica e **pulisca il tappo di gomma sulla parte superiore del flaoncino** con un tampone imbevuto di alcol.

**⚠** Non usi il medicinale se la capsula di chiusura del flaoncino è mancante

**⚠** Non tocchi il tappo di gomma pulito

Metta da parte il flaoncino su una superficie pulita e piana.

#### 5a Allinei l'adattatore per flaoncino al flaoncino

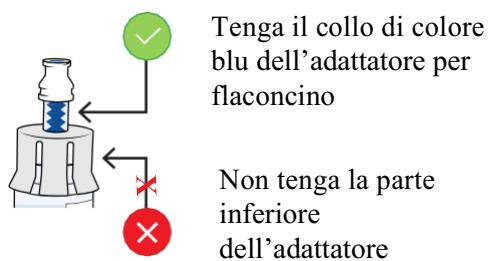


Apra la confezione dell'adattatore per flaoncino e lo rimuova dalla confezione.

Tenga il collo  
di colore blu  
dell'adattatore  
per flaoncino



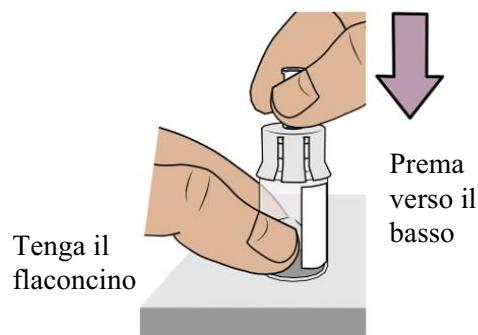
Per collegare l'adattatore per flaconcino:



**Tenga il collo di colore blu dell'adattatore per flaconcino e lo allinei alla parte superiore del flaconcino.**

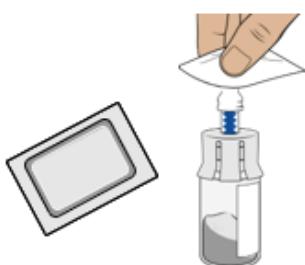
**⚠ Non tocchi l'interno dell'adattatore per flaconcino per mantenerlo pulito ed evitare oggetti taglienti**

#### 5b Colleghi l'adattatore per flaconcino al flaconcino



Tenga il flaconcino con una mano. **Prema con decisione l'adattatore per flaconcino verso il basso**, in modo che scatti in posizione (può avvertire una certa resistenza).

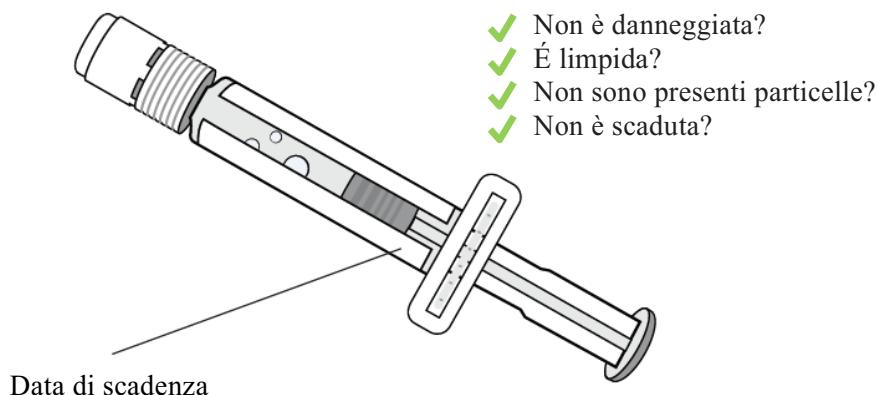
#### 5c Pulisca l'adattatore per flaconcino



Pulisca la parte superiore dell'adattatore per flaconcino con un tampone imbevuto di alcol.

## 6 Controlla la siringa preriempita

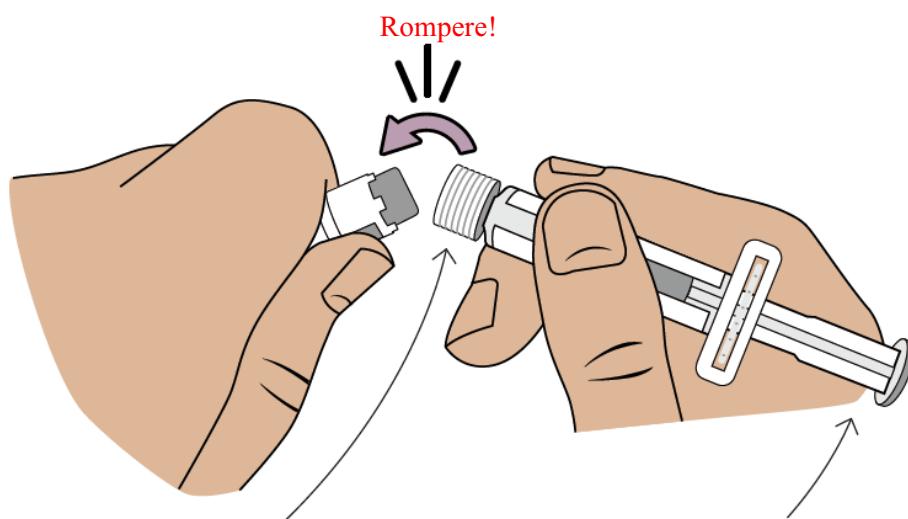
Verifichi che il prodotto non sia scaduto. Controlli visivamente che l'acqua sterile all'interno della siringa preriempita sia limpida.



**⚠️** Non usi il prodotto se vede grumi, particelle, cambiamento di colore o se il prodotto è scaduto.

## 7 Rompa la capsula di chiusura bianca della siringa preriempita

Rompa la capsula di chiusura della siringa preriempita lungo la perforazione.



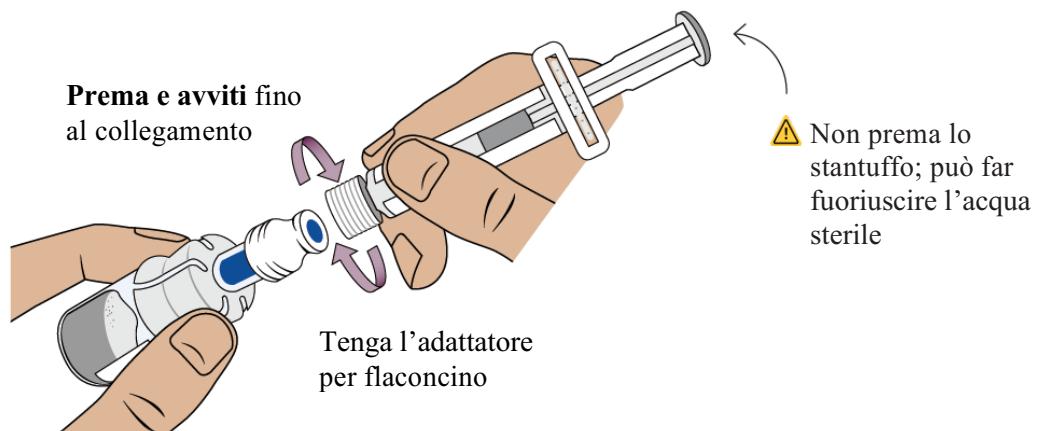
**⚠️** Non tocchi la punta della siringa preriempita

**⚠️** Non prema lo stantuffo; può far fuoriuscire l'acqua sterile

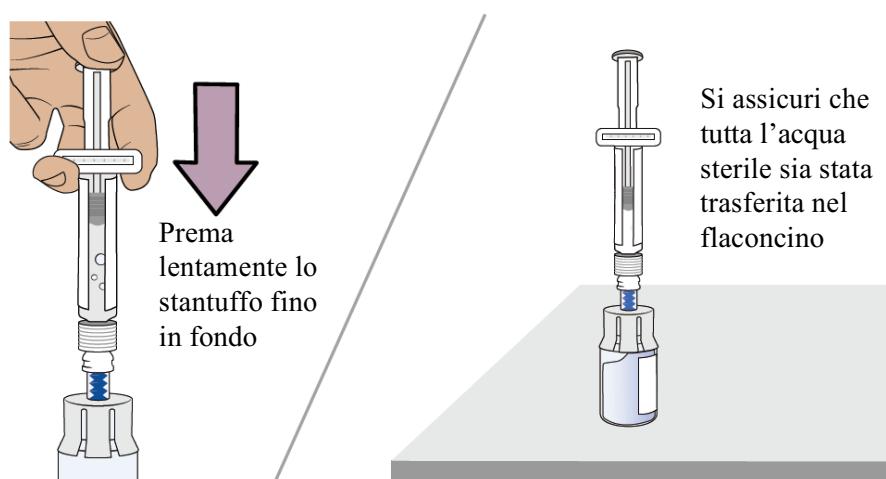
## 8 Colleghi la siringa preriempita all'adattatore per flaconcino

Ora prenda il flaconcino contenente il medicinale con l'adattatore per flaconcino collegato. **Allinei la punta della siringa preriempita al cerchio blu sull'adattatore per flaconcino.**

**Prema e avviti la siringa preriempita all'adattatore per flaconcino, fino a quando non riesce più a girarla.** Durante la rotazione, si assicuri di tenere fermo l'adattatore per flaconcino.



#### 9 Trasferisca l'acqua sterile dalla siringa preriempita al flaconcino



Prema *lentamente* lo stantuffo fino in fondo per trasferire tutta l'acqua sterile nel flaconcino (lo stantuffo si muoverà verso l'alto: è normale).

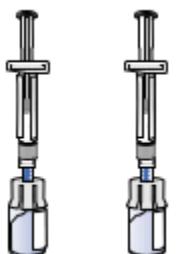
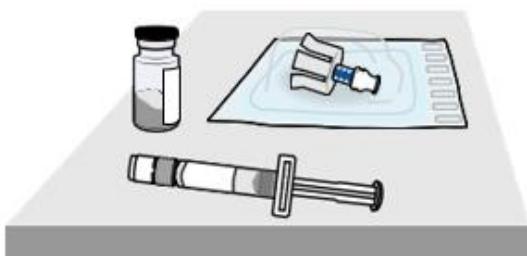
Lasci la siringa preriempita collegata al flaconcino e la metta da parte su una superficie piana.

#### 10 Prepari il flaconcino 2, la siringa preriempita 2 e l'adattatore per flaconcino 2

Prenda dalla confezione **il flaconcino 2, la siringa preriempita 2 e l'adattatore per flaconcino 2**.

**⚠ Importante:**

Torni a pagina 13 e ripeta i passaggi da 4 a 9 per preparare il flaconcino 2.

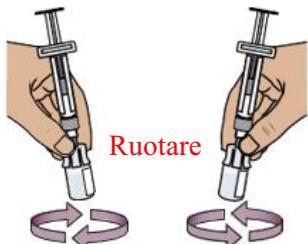


Flaconcino 1 Flaconcino 2

**Si fermi e controlli se ha preparato sia il flaconcino 1 che il flaconcino 2.**

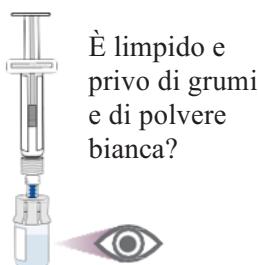
Entrambi i flaconcini devono essere stati preparati prima di poter continuare con il Passaggio 11.

### 11 Ruoti per miscelare il medicinale

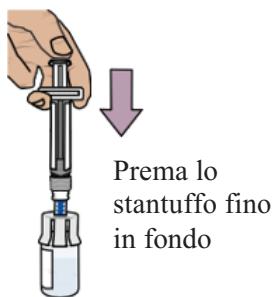


**⚠ Non agiti i flaconcini**

Tenendo una siringa preriempita in ciascuna mano, **ruoti delicatamente entrambi i flaconcini con un movimento circolare** fino a quando la polvere non sarà completamente disiolta. Questa operazione può richiedere fino a **2 minuti**. **Non scuotere o agitare energicamente.**



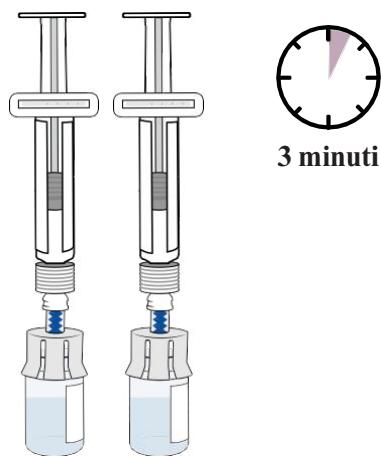
Quando il medicinale è ben miscelato, deve essere limpido. Se così non fosse, ripeta questo passaggio fino a quando non diventerà limpido.



Prema lo stantuffo fino in fondo

Per ogni flaconcino, **prema lo stantuffo fino in fondo** di nuovo per assicurarsi che tutto il liquido si trovi nel flaconcino poiché una parte di liquido può essere tornata nella siringa (lo stantuffo si muoverà verso l'alto: è normale).

## 12 Attenda che le bolle scompaiano



**Metta da parte entrambi i flaconcini e attenda che le bolle scompaiano.**

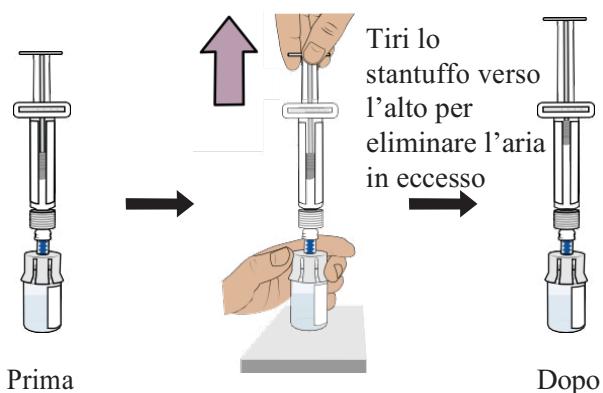
Questa operazione può richiedere fino a 3 minuti.

**⚠ Prima di continuare, si assicuri che il medicinale contenuto nel flaconcino:**

- ✓ Sia da limpido a opalescente e da incolore a leggermente giallo-brunastro.
- ✓ Non contenga grumi o polvere.
- ✓ Non contenga bolle grandi.

È normale che si formi una leggera schiuma (piccole bolle) attorno ai bordi del flaconcino.

## 13 Prepari il flaconcino eliminando l'aria in eccesso

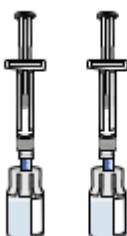


Inizi con uno dei due flaconcini. Con il flaconcino orientato in posizione verticale, **tiri delicatamente lo stantuffo verso l'alto** fino alla parte superiore del corpo della siringa, prestando attenzione a non estrarre lo stantuffo dalla siringa.

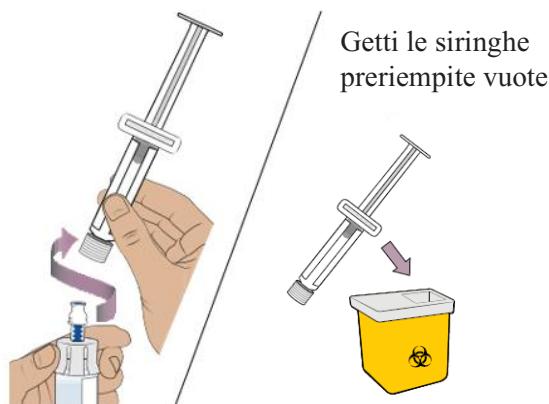
**Suggerimento:** Questo passaggio serve solo a far uscire l'aria in eccesso dal flaconcino per ridurre la pressione nel flaconcino ed evitare che il medicinale fuoriesca durante la rimozione della siringa.

**Importante:**

**⚠️** Esegua questo passaggio per **entrambi** i flaconcini. Si fermi e controlli se ha preparato **entrambi** i flaconcini prima di continuare.

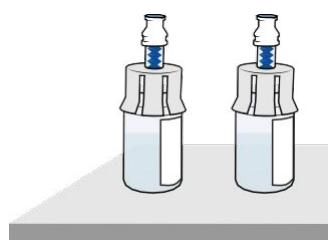


#### 14 Rimuova la siringa preriempita dal flaconcino



Tenga gli adattatori per flaconcino e sviti **entrambe** le siringhe dai flaconcini.

Getti **entrambe** le siringhe nel contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti.

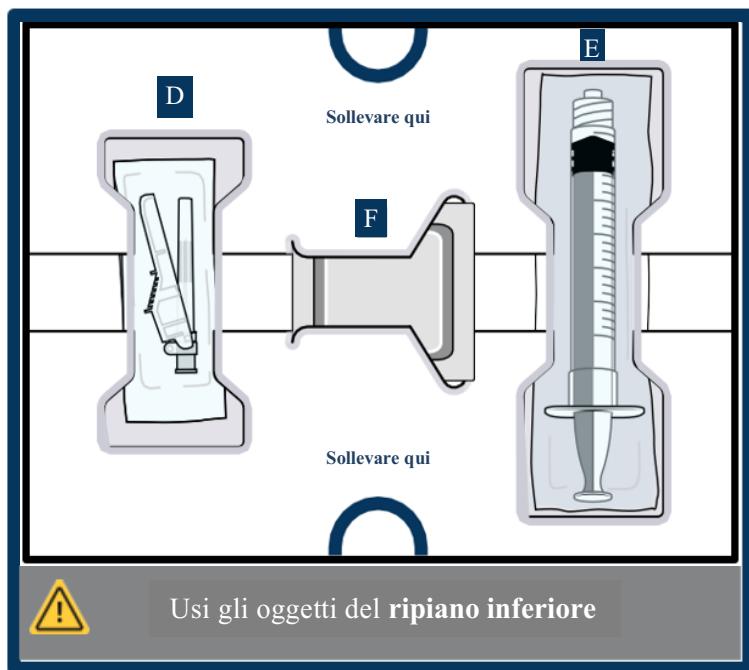


Deve avere 2 flaconcini di medicinale preparati e pronti per essere combinati nei passaggi successivi.

#### Combinare il medicinale di entrambi i flaconcini (Combinare)

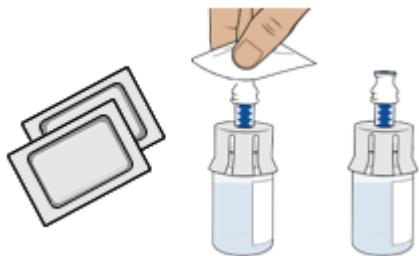
Per i prossimi passaggi, le serviranno:

- Il flaconcino 1 e il flaconcino 2 di medicinale miscelati
- Oggetti del ripiano inferiore



### **15 Pulisca la parte superiore di entrambi gli adattatori per flaconcino**

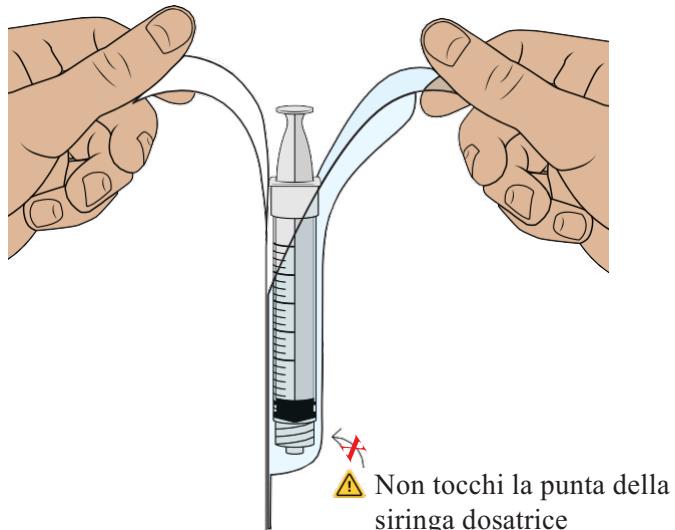
Pulisca la parte superiore degli adattatori per flaconcino con 2 nuovi tamponi imbevuti di alcol prelevati dal ripiano inferiore.



### **16 Rimuova la siringa dosatrice vuota dalla confezione**

Individui la siringa dosatrice vuota nel ripiano inferiore e la rimuova dalla confezione.

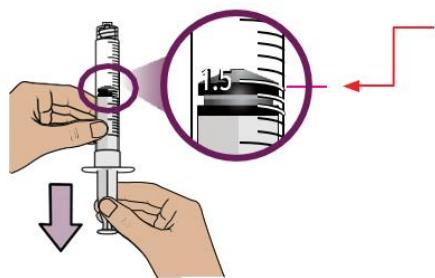
Userà questa siringa dosatrice per misurare il medicinale che le occorre (in base alla dose prescritta).



### 17 Faccia entrare l'aria nella siringa dosatrice

**⚠️** Questa operazione è necessaria per assicurarsi che la pressione nel flaconcino sia uniforme e per ottenere una dose precisa.

Tenga la siringa dosatrice in posizione verticale con la punta verso l'alto e tiri lo stantuffo verso il basso per **aspirare 1,5 mL d'aria**.

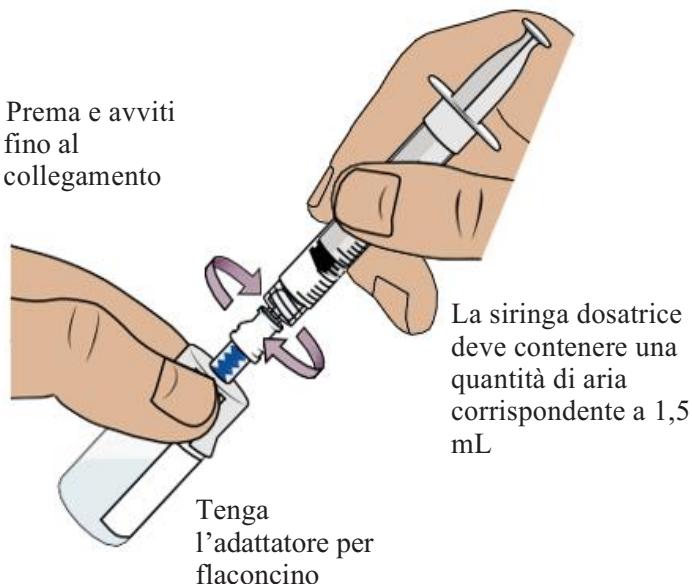


**Bordo superiore dello stantuffo**  
Tiri lo stantuffo finché il bordo superiore si trova nella posizione corrispondente a 1,5 mL

**Suggerimento:** Ogni linea sulla siringa dosatrice corrisponde a 0,1 mL.

## 18 Colleghi la siringa dosatrice a uno dei flaconcini

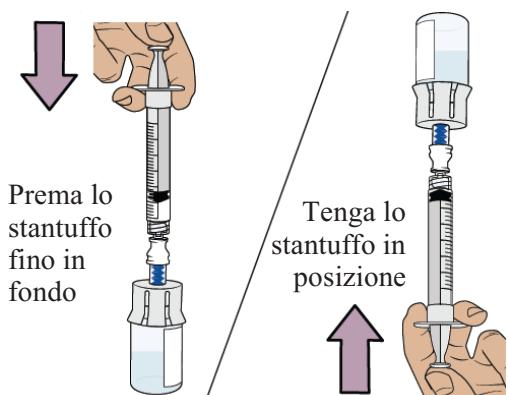
Tenendo l'adattatore per flaconcino, avviti la siringa dosatrice finché non si ferma.



## 19 Prema l'aria nel flaconcino, quindi lo capovolga

Prema lo stantuffo fino in fondo per trasferire tutta l'aria nel flaconcino.

Quindi, **tenga lo stantuffo in posizione** con il pollice e capovolga il flaconcino.



## 20 Prelevi tutto il medicinale dal primo flaconcino

Tiri lentamente indietro lo stantuffo. **Si fermi a 1,5 mL.**

In questo modo si assicurerà che tutto il medicinale contenuto nel flaconcino sia stato trasferito nella siringa dosatrice.

**⚠ Non spinga lo stantuffo oltre 1,5 mL. Si fermi a 1,5 mL**

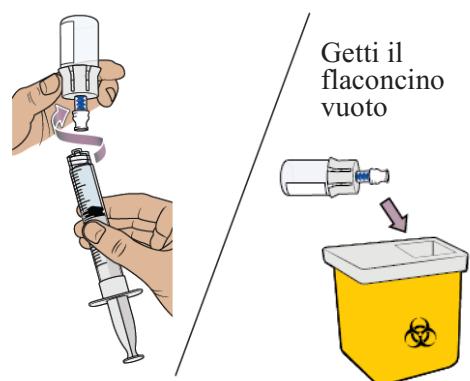
**⚠ Faccia attenzione a non estrarre lo stantuffo dalla siringa dosatrice**



## 21 Rimuova il primo flaconcino dalla siringa dosatrice

Tenga l'adattatore per flaconcino e sviti la siringa dosatrice piena dal flaconcino.

Getti il flaconcino **vuoto** nel contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti.



## 22 Colleghi la siringa dosatrice al secondo flaconcino

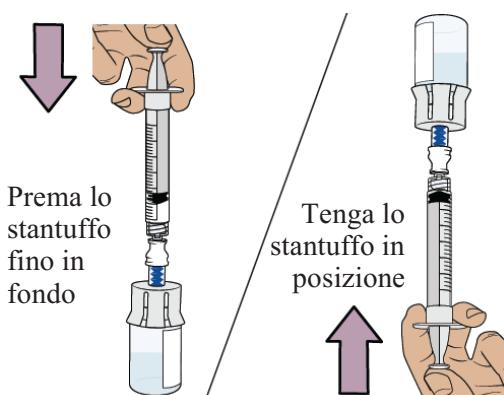
Tenendo l'adattatore per flaconcino del secondo flaconcino, avviti la siringa dosatrice parzialmente riempita all'adattatore per flaconcino finché non si ferma.



## 23 Prema tutto il medicinale nel secondo flaconcino, poi lo capovolga

Prema *lentamente* lo stantuffo fino in fondo per trasferire **tutto il medicinale nel flaconcino** per assicurare la precisione della dose. In questo modo viene combinato il medicinale di entrambi i flaconcini.

Quindi, **tenga lo stantuffo in posizione** con il pollice e capovolga il flaconcino.

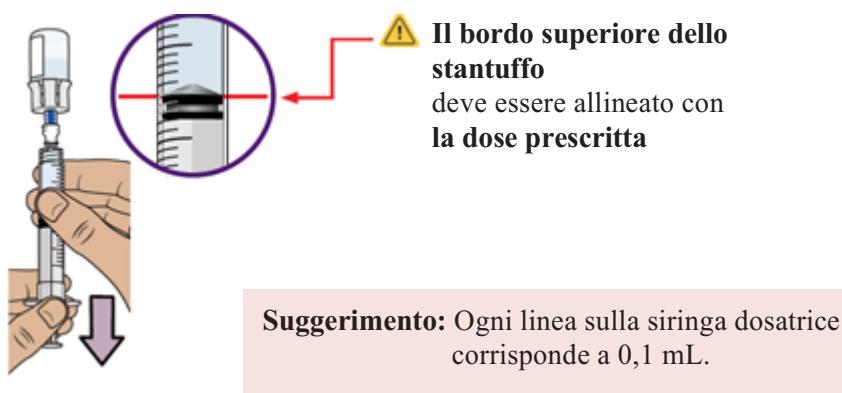


#### Prelevi la dose prescritta (Prelevare)

#### 24 Tiri indietro lo stantuffo per prelevare la dose

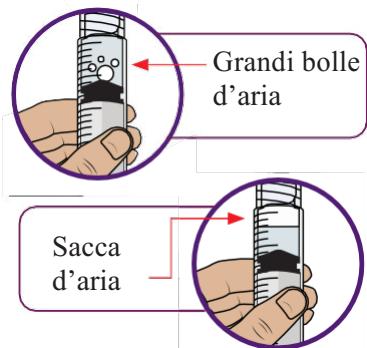
Con il flaconcino e la siringa dosatrice capovolti, **tiri lentamente indietro lo stantuffo**.

Si fermi quando raggiunge la **quantità in "mL" indicata nella prescrizione**.



#### 25 Controlli se sono presenti bolle d'aria e sacche d'aria

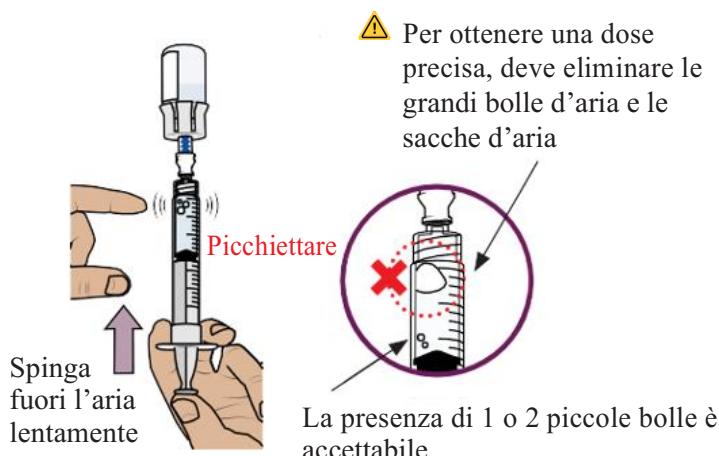
Controlli se nella siringa sono presenti grandi bolle d'aria o una sacca d'aria. Nei prossimi passaggi eliminerà l'aria in eccesso.



#### 26 Elimini le bolle d'aria e le sacche d'aria

Se vede bolle d'aria o una sacca d'aria, picchietti sul lato della siringa dosatrice per spostare l'aria verso l'alto.

**Prema lentamente lo stantuffo verso l'alto** per eliminare l'aria in eccesso.



## 27 Confronti la quantità di medicinale con la dose prescritta

Dopo aver eliminato tutta l'aria in eccesso, **confronti la quantità di medicinale con la dose prescritta**.

Se nella siringa non è presente la quantità prescritta, tiri **lentamente** indietro lo stantuffo per prelevare altro medicinale.



Ripeta i passaggi da 24 a 26 finché non raggiunge la **dose prescritta** e non sono più visibili bolle d'aria di grandi dimensioni.

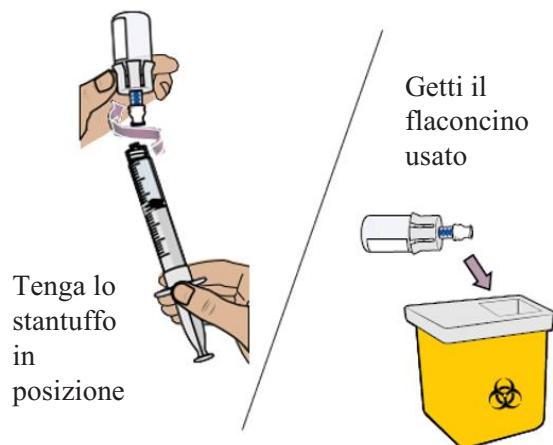
## 28 Verifichi la dose prescritta

Prima di continuare, si assicuri che la siringa dosatrice contenga la dose prescritta.



**⚠️ Se la quantità non corrisponde alla dose prescritta, ripeta i passaggi da 24 a 27.**

**29 Rimuova la siringa dosatrice dal flaconcino e la metta da parte**



**Tenga lo stantuffo in posizione con una mano.** Con l'altra mano, tenga l'adattatore per flaconcino e sviti la siringa dosatrice piena dal flaconcino.

Getti il flaconcino nel contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti.

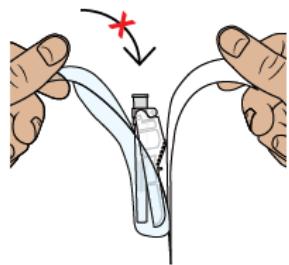


Posiziona la siringa dosatrice piena su una superficie pulita e piana.

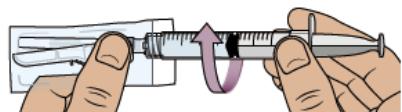
**⚠️ Non tocchi la punta della siringa dosatrice o non lasci che tocchi alcuna superficie.**

### 30 Colleghi l'ago per l'iniezione

 Non tocchi il cono di collegamento dell'ago



Individui l'ago nel ripiano inferiore e apra la confezione.



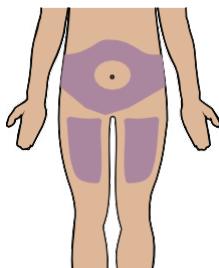
Con l'ago ancora nella confezione, **tenga la base dell'ago e ruoti la siringa dosatrice** fino a quando non si ferma. Rimuova la confezione dell'ago.



**Sposti la protezione di sicurezza dall'ago** verso la siringa secondo l'angolazione mostrata nella figura. Posizionì la siringa dosatrice su una superficie pulita e piana.

**⚠️ Non rimuova il cappuccio dall'ago**

### 31 Scelga e pulisca la sede di iniezione



**Scelga una sede di iniezione** sullo stomaco (addome) o sulla parte superiore della coscia. Se effettua l'iniezione nell'area dello stomaco, eviti un'area di 5 cm intorno l'ombelico.

Scelga una sede diversa ogni volta che effettua un'iniezione.

**⚠️ Non effettui l'iniezione nelle zone in cui la pelle è danneggiata, dolente o in cui sono presenti lividi o macchie rosse**

**⚠️ Non effettui l'iniezione attraverso gli indumenti**



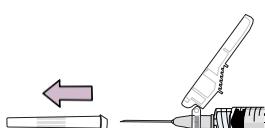
**Pulisca la sede di iniezione** con un nuovo tampone imbevuto di alcol.

**⚠️ Non tocchi di nuovo la sede di iniezione pulita**

**Adesso è pronto per iniettare il medicinale.**

### Iniettare il medicinale

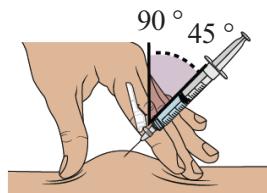
#### 32 Inietti il medicinale (Iniettare)



Rimuova il cappuccio dall'ago.

Getti il cappuccio.

**⚠️ Non tocchi lo stantuffo fino al momento dell'iniezione, in modo da non far fuoriuscire il medicinale**



Delicatamente **pizzichi e tenga una piega della pelle** nel punto in cui effettuerà l'iniezione.  
Inserisca l'ago con un **movimento simile a quello di una freccetta e con un angolo da 45° a 90°**.  
In questo modo effettuerà l'iniezione direttamente sotto la pelle (iniezione sottocutanea).

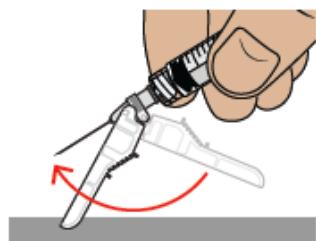


**Prema** lo stantuffo fino in fondo con una pressione lenta e costante, finché la siringa dosatrice non sarà vuota. **Verifichi che sia stato iniettato tutto il medicinale.**  
Adesso può lasciare la piega della pelle.

**⚠️ Tenga sempre le dita lontane dall'ago.**



Tenendo lo stantuffo premuto, **rimuova l'ago dalla pelle** mantenendo lo stesso angolo con cui l'ha inserito.



Per applicare nuovamente la protezione di sicurezza, spinga la protezione contro una superficie piana fino a quando sente un “clic” e vede che l'ago è coperto.



Getti la siringa dosatrice e gli oggetti usati in un contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti.

**⚠️ Non rimuova l'ago dalla siringa dosatrice**

### Come eliminare Winrevair

Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente. Si assicuri di seguire le normative locali per lo smaltimento, poiché possono essere differenti dalle raccomandazioni generali riportate di seguito.

- Getti il flaconcino usato (compreso il liquido residuo di Winrevair), l'ago, i cappucci del flaconcino e dell'ago e le siringhe usate in un contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti.
- Non getti i flaconcini di Winrevair, le siringhe o l'ago nei rifiuti domestici.
- **Non riutilizzi il materiale in dotazione.** Questo prodotto è monouso e deve essere usato una sola volta.
- **Importante:** Tenga sempre il contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti fuori dalla portata dei bambini e degli animali domestici.



Se non ha a disposizione un contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti, può usare un contenitore domestico che:

- sia in plastica resistente,
- possa essere chiuso con un coperchio ermetico e resistente alle perforazioni, senza che gli oggetti appuntiti possano fuoriuscire,
- stia in posizione verticale e stabile durante l'uso,
- sia resistente alle perdite e
- sia opportunamente etichettato per avvertire della presenza di rifiuti pericolosi all'interno del contenitore.

Quando il contenitore è quasi pieno, dovrà seguire le linee guida locali riguardanti le modalità corrette per lo smaltimento dello stesso.

**⚠️ Non ricicli il contenitore usato**

### Domande frequenti

#### Cosa devo fare se fuoriesce sangue dalla sede di iniezione?

Applichi subito un batuffolo di cotone o una benda sulla pelle ed eserciti una leggera pressione. Se il sanguinamento non si ferma, contatti immediatamente il medico o il farmacista.

#### Dove posso trovare la quantità che mi è stata prescritta?

La quantità che le è stata prescritta, espressa in “mL”, è riportata sulla prescrizione. Contatti il medico o il farmacista se non riesce a trovare la quantità che le è stata prescritta.

**Cosa devo fare se accidentalmente verso del medicinale sulla mia pelle o sulla superficie di lavoro?**

Lavi immediatamente la zona accuratamente con acqua e sapone.

**Cosa devo fare se non sono sicuro di aver somministrato correttamente la dose prescritta?**

Contatti il medico o il farmacista.

**Cosa devo fare se lo stantuffo della siringa dosatrice si muove automaticamente quando cerco di prelevare il farmaco dal flaconcino?**

Non si preoccupi se lo stantuffo si muove leggermente da solo mentre sta riempiendo di medicinale la siringa dosatrice.

Con una mano, **tenga lo stantuffo in posizione per impedirgli di muoversi.**

Con l'altra mano, sviti il flaconcino dalla siringa dosatrice. Una volta svitato il flaconcino, può lasciare tranquillamente lo stantuffo.

Può evitare questo movimento automatico dello stantuffo introducendo aria nel flaconcino prima di riempire la siringa dosatrice con il medicinale. Per le istruzioni dettagliate, consulti i passaggi da 17 a 28.

**Cosa devo fare se i componenti della confezione sono danneggiati o compromessi (ad esempio, presentano cambiamento di colore, sono torbidi o con presenza di particelle)?**

Se alcuni componenti sono danneggiati o compromessi, non utilizzi la confezione. Contatti il medico o il farmacista per ottenere una nuova confezione.

**Cosa devo fare se il medicinale non diventa trasparente dopo averlo miscelato e agitato?**

Non utilizzi il medicinale se dopo aver agitato il flaconcino per circa 2 minuti e averlo lasciato riposare per altri 3 minuti, il medicinale nel flaconcino rimane torbido o presenta grumi, polvere o particelle estranee. Contatti il medico o il farmacista per ottenere una nuova confezione.

**Cosa devo fare se l'acqua sterile non esce dalla siringa preriempita?**

Verifichi che l'adattatore per flaconcino sia collegato saldamente al flaconcino. Se così non fosse, tenga il flaconcino e prema con forza l'adattatore per flaconcino per assicurarsi che questi fori il tappo di gomma del flaconcino.

**Cosa devo fare se ho lasciato cadere i componenti della confezione?**

Non utilizzi la confezione se qualsiasi oggetto è danneggiato. Se ha dubbi, contatti il medico o il farmacista per ottenere una nuova confezione.

**Posso utilizzare la confezione se è stata lasciata fuori dal frigorifero?**

Se la confezione non utilizzata è rimasta fuori dal frigorifero per un periodo di tempo prolungato, contatti il medico o il farmacista prima di procedere.

**Devo usare immediatamente il medicinale miscelato?**

Le consigliamo di iniettare il farmaco immediatamente dopo averlo miscelato, ma non oltre 4 ore dalla miscelazione. Se sono trascorse più di 4 ore, getti il medicinale miscelato non utilizzato. Se ha domande o dubbi sul processo, contatti il medico o il farmacista.

**Come posso farmi aiutare a preparare e praticare l'iniezione?**

Se ha domande sulla corretta somministrazione di Winrevair o ha bisogno di ulteriori informazioni, può contattare il medico o il farmacista.

Per ulteriori informazioni relative a questo medicinale, contatti il medico o il farmacista, o il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Troverà i dettagli del rappresentante locale nel foglio illustrativo: Informazioni per il paziente.

Questo opuscolo è stato aggiornato MM/AAAA

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Winrevair 45 mg polvere per soluzione iniettabile Winrevair 60 mg polvere per soluzione iniettabile sotatercept

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Winrevair e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Winrevair
3. Come viene somministrato Winrevair
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Winrevair
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Winrevair e a cosa serve

Winrevair contiene il principio attivo sotatercept.

Viene usato in associazione ad altre terapie per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (*pulmonary arterial hypertension*, PAH) negli **adulti**. La PAH è un tipo di pressione del sangue elevata nelle arterie dei polmoni. Nella PAH, queste arterie si restringono rendendo più difficile per il cuore pompare il sangue attraverso questi vasi e ciò porta a sintomi come stanchezza, vertigini e difficoltà di respirazione.

Winrevair agisce sulle cause della PAH responsabili del restringimento delle arterie dei polmoni. Ciò rende più facile per il cuore pompare il sangue ai polmoni e migliora la capacità di essere fisicamente attivo.

#### 2. Cosa deve sapere prima di usare Winrevair

##### Non usi Winrevair

- se è allergico a sotatercept o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se il numero delle piastrine nel sangue è ripetutamente molto basso.

##### Avvertenze e precauzioni

Winrevair può aumentare i livelli di emoglobina nel sangue, diminuire il numero di piastrine nel sangue o aumentare il rischio di sanguinamento grave.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare e durante l'uso di Winrevair in caso di:

- **livelli elevati di emoglobina nel sangue** (una proteina presente nei globuli rossi che trasporta l'ossigeno).

Ciò può aumentare la probabilità che si formi un coagulo di sangue che può bloccare un vaso sanguigno. Il medico controllerà i livelli di emoglobina mediante regolari esami del sangue prima di ciascuna delle prime 5 dosi di Winrevair o, se necessario, più a lungo prima di ciascuna dose e regolarmente durante l'uso di questo medicinale.

- **numero ridotto di piastrine nel sangue** (cellule del sangue che favoriscono la coagulazione del sangue).

Ciò può causare facile formazione di lividi, sanguinamento continuo a seguito di tagli e sanguinamento dal naso. Il medico controllerà il numero di piastrine mediante regolari esami del sangue prima di ciascuna delle prime 5 dosi di Winrevair o, se necessario, più a lungo prima di ciascuna dose e regolarmente durante l'uso di questo medicinale. Nel caso in cui il numero delle piastrine nel sangue sia ripetutamente molto basso, il medico non inizierà il trattamento.

- **segni e sintomi di sanguinamento grave:**

- mal di testa persistente
- nausea
- debolezza
- fuci di colore nero o di consistenza catramosa
- sangue nelle feci
- sangue rosso vivo a seguito di vomito o tosse
- crampi addominali persistenti
- forte dolore alla schiena
- sanguinamento mestruale abbondante in modo anormale

Questi sono segni e sintomi di sanguinamento grave che possono verificarsi se prende Winrevair e che possono verificarsi più probabilmente se assume Winrevair con alcuni medicinali. Il medico la informerà su come riconoscerli. Si rivolga al medico se nota uno qualsiasi di questi segni o sintomi. Un sanguinamento grave può portare al ricovero in ospedale, alla necessità di trasfusioni di sangue o ad altri trattamenti e può essere pericoloso per la vita.

### **Bambini e adolescenti**

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. Non è noto se questo medicinale sia sicuro ed efficace in individui di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e Winrevair**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

#### Gravidanza

Winrevair può danneggiare il feto.

Questo medicinale non è raccomandato durante la gravidanza. Il medico deve eseguire un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento e lei deve usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di Winrevair. Si rivolga al medico o al farmacista per le informazioni sui metodi contraccettivi più indicati per lei.

Informi immediatamente il medico in caso di gravidanza o pensa che sia in corso una gravidanza durante l'uso di questo medicinale.

#### Allattamento

Non è noto se Winrevair passi nel latte materno. Non allattare durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di Winrevair. Si rivolga al medico o al farmacista per sapere quale può essere il modo migliore per nutrire il bambino.

#### Fertilità

Winrevair può ridurre la fertilità femminile e maschile.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

## **Winrevair contiene sodio**

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

## **Winrevair contiene polisorbato 80**

Questo medicinale contiene 0,20 mg di polisorbato 80 per ogni mL di soluzione ricostituita. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

### **3. Come viene somministrato Winrevair**

La dose raccomandata è di un'iniezione ogni 3 settimane.

#### **Il medico monitorerà la dose**

- La dose di Winrevair dipende dal peso corporeo e dai risultati degli esami del sangue. Inizierà il trattamento con una dose di 0,3 mg/kg, che verrà aumentata a 0,7 mg/kg.
- Il medico le farà eseguire gli esami del sangue prima di ciascuna delle prime 5 dosi o, se necessario, più a lungo prima di ciascuna dose e a intervalli regolari durante l'assunzione di Winrevair. In questo modo il medico può monitorare la sua condizione e determinare la dose migliore.
- Il medico può modificare la dose, posticipare il trattamento o interromperlo a seconda della sua risposta a Winrevair.

#### **Come le viene somministrato Winrevair**

Winrevair le verrà somministrato sotto forma di iniezione sotto la pelle (sottocutanea (s.c.)) solo in queste sedi di iniezione:

- **stomaco** (addome), ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico, **oppure**
- **parte superiore della coscia, oppure**
- **parte superiore del braccio**

#### **Se le viene somministrato più Winrevair di quanto deve**

Poiché questo medicinale viene somministrato da un medico o da un altro operatore sanitario, è molto improbabile che le venga somministrata una dose non corretta di Winrevair. In ogni caso, se ha dubbi, si rivolga immediatamente al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### **Se dimentica l'appuntamento per la somministrazione di Winrevair**

Se dimentica l'appuntamento per la somministrazione di Winrevair, contatti immediatamente il medico per fissare un altro appuntamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Effetti indesiderati gravi:**

Si rivolga **immediatamente** al medico o al farmacista in caso di:

- Facile formazione di lividi, sanguinamento continuo a seguito di tagli e sanguinamento dal naso.  
Possono essere segni di un basso numero di piastrine (trombocitopenia). Questo sarà mostrato dagli esami del sangue.

Inoltre, il medico effettuerà regolari esami del sangue per verificare se presenta:

- Livelli elevati di emoglobina.

Gli effetti indesiderati gravi sopra elencati possono interessare più di 1 persona su 10.

### **Altri possibili effetti indesiderati:**

Informi il medico o il farmacista se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- Mal di testa
- Sanguinamento dal naso (epistassi)
- Vene a ragnatela o piccoli vasi sanguigni che appaiono come linee rosa o rosse sulla pelle (telangiectasia)
- Diarrea
- Capogiro
- Eruzione cutanea

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Pressione del sangue alta
- Arrossamento della pelle
- Sanguinamento delle gengive
- Prurito in sede di iniezione

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema di segnalazione nazionale riportato nell'[allegato V](#).** Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Winrevair**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

Deve iniettare questo medicinale subito dopo aver miscelato la polvere del medicinale con l'acqua sterile per preparazioni iniettabili, ma non oltre 4 ore dalla miscelazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale, compresi i materiali utilizzati per la ricostituzione e la somministrazione, devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Winrevair**

- Il principio attivo è sotatercept. Ogni flaconcino contiene 45 mg o 60 mg di sotatercept. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 50 mg di sotatercept.
- Gli altri componenti sono: acido citrico monoidrato (E330), sodio citrato (E331) (vedere paragrafo 2 "Winrevair contiene sodio"), polisorbato 80 (E433) (vedere paragrafo 2 "Winrevair contiene polisorbato 80) e saccarosio.

### **Descrizione dell'aspetto di Winrevair e contenuto della confezione**

Winrevair è una polvere per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile). La polvere di colore da bianco a biancastro è contenuta in un flaconcino di vetro da 2 mL contenente 45 mg o 60 mg di sotatercept.

Winrevair 45 mg è disponibile in:

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

Winrevair 60 mg è disponibile in:

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

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dproc\_belux@msd.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. + 370 5 2780 247

dproc\_lithuania@msd.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dproc\_belux@msd.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dproc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS

Tlf.: + 45 4482 4000

dkmail@msd.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta\_info@merck.com

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 614 4200  
[dpoc.estonia@msd.com](mailto:dpoc.estonia@msd.com)

**Norge**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
[dpoc\\_greece@merck.com](mailto:dpoc_greece@merck.com)

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
[dpoc\\_austria@merck.com](mailto:dpoc_austria@merck.com)

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
[msd\\_info@merck.com](mailto:msd_info@merck.com)

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
[msdpolska@merck.com](mailto:msdpolska@merck.com)

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
[inform\\_pt@merck.com](mailto:inform_pt@merck.com)

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
[croatia\\_info@merck.com](mailto:croatia_info@merck.com)

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
[msdromania@merck.com](mailto:msdromania@merck.com)

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
[medinfo\\_ireland@msd.com](mailto:medinfo_ireland@msd.com)

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
[msd.slovenia@merck.com](mailto:msd.slovenia@merck.com)

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
[dpoc\\_czechslovak@merck.com](mailto:dpoc_czechslovak@merck.com)

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
[cyprus\\_info@merck.com](mailto:cyprus_info@merck.com)

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel.: + 371 67025300  
[dpoc.latvia@msd.com](mailto:dpoc.latvia@msd.com)

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.**

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

---

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

Winrevair polvere per soluzione iniettabile deve essere ricostituito prima dell’uso e somministrato come iniezione singola in base al peso del paziente (vedere paragrafo 4.2 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto per il regime di dose raccomandato).

**Istruzioni per la ricostituzione**

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

**Istruzioni per la somministrazione**

Winrevair deve essere somministrato tramite singola iniezione sottocutanea.

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

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

Vedere paragrafo 4.4 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto per le istruzioni sulla tracciabilità dei medicinali biologici.