

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Winrevair 45 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Winrevair 60 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Winrevair 45 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 45 mg sotatercepto. Po paruošimo kiekviename tirpalo mililitre yra 50 mg sotatercepto (*sotaterceptum*).

Winrevair 60 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 60 mg sotatercepto. Po paruošimo kiekviename tirpalo mililitre yra 50 mg sotatercepto (*sotaterceptum*).

Sotaterceptas yra rekombinantinis homodimerinis sulietasis baltymas, kurį sudaro IIA tipo žmogaus aktivino receptoriaus (ActRIIA) ekstraląstelinė sritis, sujungta su žmogaus IgG1 Fc sritimi, ir kuris pagamintas rekombinantinės DNR technologijos būdu kininių žiurkėnukų kiaušidžių ląstelėse.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai).

Milteliai: balti ar beveik balti milteliai.

Tirpiklis: skaidrus bespalvis injekcinis vanduo.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Winrevair derinant su kitais plaučių arterinės hipertenzijos (PAH) gydymo metodais skirtas PAH gydymui suaugusiems pacientams, kuriems nustatyta II, III ar IV funkcinė klasė (FK) pagal PSO (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Winrevair turi pradėti ir stebėti tik gydytojas, turintis PAH diagnozės nustatymo ir gydymo patirties.

Dozavimas

Winrevair suleidžiamas kartą kas 3 savaites vienos poodinės injekcijos būdu, atsižvelgiant į paciento kūno svorį.

Rekomenduojama pradinė dozė

Prieš paskiriant pirmąją dozę reikia nustatyti hemoglobino (Hgb) koncentraciją ir trombocitų skaičių (žr. 4.4 skyrių). Draudžiama pradėti gydymą, jei trombocitų skaičius nuolat yra $< 50 \times 10^9/l$ (žr. 4.3 skyrių).

Gydymas pradedamas suleidžiant vieną 0,3 mg/kg dozę (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Injekcijos tūris, norint suleisti 0,3 mg/kg dozę

Paciento kūno svorio ribos (kg)	Injekcijos tūris (ml)*	Rinkinio tipas
30,0 – 40,8	0,2	Rinkinys, kuriame yra 1 x 45 mg flakonas
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	Rinkinys, kuriame yra 1 x 60 mg flakonas
174,2 – 180,0	1,1	

* Paruošto tirpalo koncentracija yra 50 mg/ml (žr. 6.6 skyrių).

Rekomenduojama tikslinė dozė

Patvirtinus priimtinus Hgb koncentracijos ir trombocitų skaičiaus rodmenis bei praėjus trimis savaitėms po vienos pradinės 0,3 mg/kg dozės suleidimo, dozę reikia padidinti iki rekomenduojamos tikslinės 0,7 mg/kg dozės (žr. 4.2 skyriaus poskyrį „Dozės koregavimas dėl padidėjusios hemoglobino koncentracijos ar sumažėjusio trombocitų skaičiaus“). Gydymą reikia tęsti leidžiant 0,7 mg/kg dozę kas 3 savaites, nebent reikia koreguoti dozę.

2 lentelė. Injekcijos tūris, norint suleisti 0,7 mg/kg dozę

Paciento kūno svorio ribos (kg)	Injekcijos tūris (ml)*	Rinkinio tipas
30,0 – 31,7	0,4	Rinkinys, kuriame yra 1 x 45 mg flakonas
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	Rinkinys, kuriame yra 1 x 60 mg flakonas
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	Rinkinys, kuriame yra 2 x 45 mg flakonai
96,1 – 103,2	1,4	
103,3 – 110,3	1,5	
110,4 – 117,4	1,6	
117,5 – 124,6	1,7	
124,7 – 131,7	1,8	
131,8 – 138,9	1,9	Rinkinys, kuriame yra 2 x 60 mg flakonai
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 ir daugiau	2,4	

* Paruošto tirpalo koncentracija yra 50 mg/ml (žr. 6.6 skyrių).

Dozės koregavimas dėl padidėjusios hemoglobino koncentracijos ar sumažėjusio trombocitų skaičiaus
Reikia tirti Hgb koncentraciją ir trombocitų skaičių prieš leidžiant pirmąsias 5 dozes ar ilgiau, jei jų rodmenys nestabilūs. Vėliau Hgb koncentraciją ir trombocitų skaičių reikia tirti kas 3-6 mėnesius bei prirėikus koreguoti vaistinio preparato dozę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Gydymą reikia atidėti 3 savaitėms (t. y. praleisti vieną dozę), jeigu nustatoma bet kuri iš toliau nurodytų sąlygų:

- Hgb koncentracija padidėja $> 1,24 \text{ mmol/l}$ (2 g/dl) nuo nustatytosios po ankstesnės dozės suleidimo ir viršija viršutinę normos ribą (VNR);
- Hgb koncentracija padidėja $> 2,48 \text{ mmol/l}$ (4 g/dl) nuo pradinių reikšmių;
- Hgb koncentracija padidėja $> 1,24 \text{ mmol/l}$ (2 g/dl) virš VNR;
- trombocitų skaičius sumažėja iki $< 50 \times 10^9/\text{l}$.

Prieš atnaujinant gydymą reikia vėl ištirti Hgb koncentraciją ir trombocitų skaičių.

Jeigu gydymas atidedamas daugiau kaip 9 savaites, gydymą reikia atnaujinti skiriant $0,3 \text{ mg/kg}$ dozę, o patvirtinus priimtinas Hgb koncentracijos ir trombocitų skaičiaus reikšmes vėliau dozę didinti iki $0,7 \text{ mg/kg}$.

Jeigu gydymas atidedamas daugiau kaip 9 savaites dėl to, kad trombocitų skaičius nuolat yra $< 50 \times 10^9/\text{l}$, prieš atnaujinant gydymą pacientui gydytojas turi iš naujo įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Praleista dozė

Praleidus dozę ją reikia suleisti kaip galima greičiau. Jeigu praleista dozė nebuvo suleista per 3 dienas nuo planuotos datos, reikia koreguoti tolesnį vartojimo grafiką, kad būtų išlaikyti 3 savaitinių dozavimo intervalai.

Senyviems asmenims

Senyviems ≥ 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Esant sutrikusiai inkstų funkcijai, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Nepakanka duomenų apie sotatercepto vartojimą PAH sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] < 30 ml/min./1,73 m²).

Sutrikusi kepenų funkcija

Esant sutrikusiai kepenų funkcijai (A-C klasių pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), dozės koreguoti nereikia. Sotatercepto poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neištirtas (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Winrevair saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Winrevair skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą vaistinį preparatą reikia paruošti. Paruoštas vaistinis preparatas yra skaidrus ar opalescuojantis bei bespalvis ar rusvai gelsvas tirpalas.

Winrevair reikia suleisti poodinės injekcijos būdu pilvo (bent 5 cm atstumu nuo bambos), žasto ar viršutinėje šlaunies srityse. Vaistinio preparato negalima leisti tose srityse, kurios yra skausmingos ar kuriose yra randų ar kraujosruvų. Į tą pačią injekcijos vietą negalima leisti dvejų injekcijų paeiliui.

Winrevair milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui skirti vartoti prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui. Pacientai ir jų globėjai gali patys suleisti šį vaistinį preparatą, kai sveikatos priežiūros specialistas nusprendžia, kad tai tinkama, ir kai jie buvo apmokyti, kaip tinkamai paruošti, praskiesti, išmatuoti bei suleisti Winrevair miltelius ir tirpiklį injekciniam tirpalui. Iškart po mokymų kito vizito metu sveikatos priežiūros specialistas turi įsitikinti, jog pacientas ar jo globėjas geba teisingai atlikti šiuos veiksmus. Sveikatos priežiūros specialistas turi apsvarstyti, ar nevertėtų vėl įsitikinti, jog pacientas ar jo globėjas tinkamai gebės suleisti vaistinio preparato tuomet, jeigu buvo koreguota dozė, jeigu pacientui reikia kitokio vaistinio preparato rinkinio, jeigu pacientui išsivysto eritrocitozė (žr. 4.4 skyrių) arba bet kuriuo kitu metu sveikatos priežiūros specialisto sprendimu.

Išsamios tinkamo Winrevair ruošimo ir suleidimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą trombocitų skaičius nuolat yra < 50 x 10⁹/l.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Eritrocitozė

Gydymo sotaterceptu metu pacientams buvo nustatyta padidėjusios Hgb koncentracijos atvejų. Sunki eritrocitozė gali didinti tromboembolijos reiškinių ir padidėjusio klampumo sindromo riziką. Pacientams, kuriems nustatyta eritrocitozė ir kuriems yra didesnė tromboembolijos reiškinių pasireišimo rizika, vaistinio preparato reikia skirti atsargiai. Hgb koncentraciją reikia nustatyti prieš kiekvienos dozės suleidimą skiriant pirmąsias 5 dozes ar ilgiau, jei rodmenys yra nestabilūs, ir vėliau

tirti kas 3-6 mėnesius, siekiant nustatyti, ar nereikia koreguoti dozės (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Jeigu pacientui išsivysto eritrocitozė, sveikatos priežiūros specialistas turi apsvarstyti, ar nevertėtų vėl įvertinti paciento ar jo globėjo gebėjimą tinkamai paruošti ir suleisti vaistinį preparatą.

Sunki trombocitopenija

Kai kuriems sotatercepto vartojusiems pacientams buvo nustatyta sumažėjusio trombocitų skaičiaus, įskaitant sunkios trombocitopenijos (trombocitų skaičiaus $< 50 \times 10^9/l$), atvejų. Trombocitopenijos atvejų dažniau nustatyta pacientams, kuriems kartu buvo infuzuojama prostaciklino (nuo 7,7 % iki 24,5 %), lyginant su tais pacientais, kuriems prostaciklino nebuvo infuzuojama (nuo 0,0 % iki 3,7 %) (žr. 4.8 skyrių). Sunki trombocitopenija gali didinti kraujavimo reiškinių pasireiškimo riziką. Trombocitų skaičių reikia nustatyti prieš kiekvienos dozės suleidimą skiriant pirmąsias 5 dozes ar ilgiau, jei rodmenys yra nestabilūs, ir vėliau tirti kas 3-6 mėnesius, siekiant nustatyti, ar nereikia koreguoti dozės (žr. 4.2 skyrių).

Sunkus kraujavimas

Klinikinių tyrimų metu sunkaus kraujavimo reiškinių (įskaitant kraujavimą iš virškinimo trakto, intrakranijinę hemoragiją) buvo nustatyta nuo 4,3 % iki 7,0 % sotaterceptu gydytų pacientų (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriems pasireiškė sunkių kraujavimo reiškinių, dažniau buvo skiriamas bazinis gydymas prostaciklinu ir (arba) trombo susidarymą slopinančių vaistinių preparatų, jiems buvo nustatytas sumažėjęs trombocitų skaičius arba jie buvo 65 metų ar vyresni. Pacientams reikia nurodyti visus galimus kraujavimo požymius ir simptomus. Gydytojas turi atitinkamai ištirti ir gydyti pasireiškusių kraujavimo reiškinių. Sotatercepto negalima skirti tais atvejais, jeigu pacientui pasireiškia sunkaus kraujavimo reiškinių.

Riboti klinikiniai duomenys

Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami asmenys, kuriems buvo nustatyta PAH, susijusi su žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) infekcija, portine hipertenzija, šistosomoze ar plaučių venų okliuzine liga (PVOL).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename šio vaistinio preparato paruošto tirpalo mililitre yra 0,20 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingoms moterims prieš pradedant gydymą rekomenduojama atlikti nėštumo testą. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir dar bent 4 mėnesius po paskutiniosios dozės vartojimo, jeigu gydymas nutraukiamas (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie sotatercepto vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (padidėjusį žūčių po implantacijos dažnį, sumažėjusį vaisiaus kūno svorį ir vėluojantį kaulėjimą) (žr. 5.3 skyrių).

Winrevair nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar sotatercepto ir (ar) metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti.

Žindymą reikia nutraukti gydymo metu ir dar bent 4 mėnesius nuo paskutiniosios dozės vartojimo.

Vaisingumas

Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys rodo, kad sotaterceptas gali sutrikdyti moterų ir vyrų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Sotaterceptas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai STELLAR, ZENITH ar HYPERION tyrimų metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos (nurodyti didžiausi tyrimų metu nustatyti dažniai) buvo kraujavimas iš nosies (45,3 %), galvos skausmas (26,7 %), telangiektazija (26,3 %), viduriavimas (25,6 %), padidėjusi hemoglobino koncentracija (15,1 %), trombocitopenija (15,1 %), svaigulys (14,7 %), nugaros skausmas (14 %), išbėrimas (12,3 %), kraujavimas iš virškinimo trakto (11,6 %) ir kraujavimas iš dantenų (10,5 %).

Dažniausiai nustatytos sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo trombocitopenija (< 1,2 %), kraujavimas iš nosies (< 1,2 %) ir svaigulys (< 1,2 %).

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių prirėkė nutraukti vaistinio preparato vartojimą, buvo kraujavimas iš nosies ir telangiektazija.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Sotatercepto saugumo savybės buvo ištirtos III fazės placebo kontroliuotų STELLAR, ZENITH bei HYPERION tyrimų metu, į kuriuos buvo įtraukti atitinkamai 163, 86 ir 160 pacientų, sirgusių PAH ir gydytų sotaterceptu (žr. 5.1 skyrių). Gydymo sotaterceptu trukmės mediana buvo 313 parų STELLAR tyrimo metu, 434,5 paros ZENITH tyrimo metu ir 442,5 paros HYPERION tyrimo metu.

3 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vartojant sotatercepto placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu ir stebėjimo laikotarpiu po vaistinio preparato pateikimo į rinką. Šios nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis po vaistinio preparato pateikimo į rinką).

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	Šlapimo takų infekcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Trombocitopenija ^{1,2} Padidėjusi hemoglobino koncentracija ¹
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Svaigulys Galvos skausmas
Širdies sutrikimai	Dažnis nežinomas	Skysčių susikaupimas perikardo ertmėje ¹
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Kraujavimas iš nosies
	Nedažnas	Intrapulmoninis šuntas ³
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas Kraujavimas iš dantenų ⁴ Kraujavimas iš virškinimo trakto ^{4,5}
	Dažnas	Storosios žarnos angioektazija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Telangiectazija ¹ Išbėrimas
	Dažnas	Raudonė (eritema) Odos hipopigmentacija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Nugaros skausmas ⁴
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Injekcijos vietos niežėjimas
Tyrimai	Dažnas	Padidėjęs kraujospūdis ^{1,6}

¹ Žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą.

² Įskaitant trombocitopenijos ir sumažėjusio trombocitų skaičiaus atvejus.

³ Žr. poskyrį „Ilga laikio saugumo duomenys“.

⁴ Dažnio kategorija pagrįsta ZENITH tyrimo duomenimis.

⁵ Įskaitant kraujavimo iš virškinimo trakto, kraujavimo iš viršutinės virškinimo trakto dalies, vėmimo krauju, kraujavimo iš apatinės virškinimo trakto dalies, tuštinimosi šviežiu krauju (hematochezijos), kraujavimo iš tiesiosios žarnos, melenos ir hemoraginio gastrito atvejus.

⁶ Įskaitant hipertenzijos, padidėjusio diastolinio kraujospūdžio ir padidėjusio kraujospūdžio atvejus.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjusi hemoglobino koncentracija

STELLAR tyrimo duomenimis, padidėjusi Hgb koncentracija (padidėjusios hemoglobino koncentracijos ir policitemijos atvejų) nustatyta 8,6 % sotatercepto vartojusių pacientų. Remiantis laboratorinių tyrimų rodmenimis, vidutinio sunkumo Hgb koncentracijos padidėjimo (> 1,24 mmol/l [2 g/dl] virš VNR) atvejų nustatyta 15,3 % sotatercepto vartojusių pacientų.

ZENITH tyrimo duomenimis, padidėjusi Hgb koncentracija nustatyta 15,1 % sotatercepto vartojusių pacientų. Remiantis laboratorinių tyrimų rodmenimis, vidutinio sunkumo Hgb koncentracijos padidėjimo atvejų nustatyta 7,1 % sotatercepto vartojusių pacientų.

HYPERION tyrimo duomenimis, padidėjusi Hgb koncentracija nustatyta 11,3 % sotatercepto vartojusių pacientų. Remiantis laboratorinių tyrimų rodmenimis, vidutinio sunkumo Hgb koncentracijos padidėjimo atvejų nustatyta 5,7 % sotatercepto vartojusių pacientų.

Padidėjusi Hgb koncentracija buvo suvaldyta koreguojant vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Trombocitopenija

STELLAR tyrimo duomenimis, trombocitopenijos (trombocitopenijos ir sumažėjusio trombocitų skaičiaus) atvejų nustatyta 10,4 % sotatercepto vartojusių pacientų. Sunkus trombocitų skaičiaus

sumažėjimas $< 50 \times 10^9/l$ pasireiškė 3,1 % sotatercepto vartojusių pacientų. Trombocitopenijos atvejų dažniau nustatyta pacientams, kuriems kartu buvo infuzuojama prostaciklino (21,5 %), lyginant su tais pacientais, kuriems prostaciklino nebuvo infuzuojama (3,1 %).

ZENITH tyrimo duomenimis, trombocitopenijos atvejų nustatyta 15,1 % sotatercepto vartojusių pacientų. Sunkus trombocitų skaičiaus sumažėjimas $< 50 \times 10^9/l$ pasireiškė 6,0 % sotatercepto vartojusių pacientų. Trombocitopenijos atvejų nustatyta tik tiems pacientams, kuriems kartu buvo infuzuojama prostaciklino (24,5 %).

HYPERION tyrimo duomenimis, trombocitopenijos atvejų nustatyta 4,4 % sotatercepto vartojusių pacientų. Sunkaus trombocitų skaičiaus sumažėjimo $< 50 \times 10^9/l$ atvejų sotatercepto vartojusiems pacientams nustatyta nebuvo. Trombocitopenijos atvejų dažniau nustatyta pacientams, kuriems kartu buvo infuzuojama prostaciklino (7,7 %), lyginant su tais pacientais, kuriems prostaciklino nebuvo infuzuojama (3,7 %).

Trombocitopenija buvo suvaldyta koreguojant vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Telangiektazija

STELLAR tyrimo duomenimis, telangiektazijos atvejų nustatyta 16,6 % sotatercepto vartojusių pacientų. Laiko iki nepageidaujamo reiškinių pasireiškimo pradžios mediana buvo 18,6 savaitės. Dėl telangiektazijos pasireiškimo gydymas buvo nutrauktas 1 % sotatercepto vartojusių pacientų.

ZENITH tyrimo duomenimis, telangiektazijos atvejų nustatyta 25,6 % sotatercepto vartojusių pacientų. Laiko iki nepageidaujamo reiškinių pasireiškimo pradžios mediana buvo 12,8 savaitės. Dėl telangiektazijos pasireiškimo gydymas nebuvo nutrauktas nė vienam sotatercepto vartojusiam pacientui.

HYPERION tyrimo duomenimis, telangiektazijos atvejų nustatyta 26,3 % sotatercepto vartojusių pacientų. Laiko iki nepageidaujamo reiškinių pasireiškimo pradžios mediana buvo 19,6 savaitės. Dėl telangiektazijos pasireiškimo gydymas buvo nutrauktas 0,6 % sotatercepto vartojusių pacientų.

Padidėjęs kraujospūdis

STELLAR tyrimo duomenimis, padidėjusio kraujospūdžio atvejų nustatyta 4,3 % sotatercepto vartojusių pacientų. Sotatercepto vartojusių pacientų grupėje po 24 savaičių sistolinis kraujospūdis nuo pradinių reikšmių padidėjo vidutiniškai 2,2 mmHg, o diastolinis kraujospūdis padidėjo vidutiniškai 4,9 mmHg.

ZENITH tyrimo duomenimis, padidėjusio kraujospūdžio atvejų nustatyta 2,3 % sotatercepto vartojusių pacientų. Sotatercepto vartojusių pacientų grupėje po 24 savaičių sistolinis kraujospūdis nuo pradinių reikšmių padidėjo vidutiniškai 3,1 mmHg, o diastolinis kraujospūdis padidėjo vidutiniškai 5,1 mmHg.

HYPERION tyrimo duomenimis, padidėjusio kraujospūdžio atvejų nustatyta 6,9 % sotatercepto vartojusių pacientų. Sotatercepto vartojusių pacientų grupėje po 24 savaičių sistolinis kraujospūdis nuo pradinių reikšmių padidėjo vidutiniškai 3,6 mmHg, o diastolinis kraujospūdis padidėjo vidutiniškai 4,5 mmHg.

Skysčių susikaupimas perikardo ertmėje

Buvo gauta pranešimų apie sotatercepto vartojusiems pacientams nustatytus naujus ar pablogėjusius skysčių susikaupimo perikardo ertmėje atvejus (įskaitant širdies tamponadą), nepaisant pagerėjusios ar stabilios PAH hemodinamikos. Dauguma atvejų buvo nustatyta pacientams, sergantiems PAH, susijusia su jungiamojo audinio liga, anksčiau jau buvusiu skysčių susikaupimu perikardo ertmėje arba abiem veiksniais; dauguma pacientų taip pat vartojo prostaciklino analogų.

Senyviems pacientams

Nebebuvo nustatyta saugumo savybių skirtumų tarp < 65 metų ir ≥ 65 metų pacientų pogrupių, išskyrus kraujavimo atvejų pasireiškimą (apibendrintą kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reiškinių grupę).

STELLAR tyrimo duomenimis, kraujavimo atvejų dažniau nustatyta senyvų sotatercepto vartojusių pacientų pogrupyje (52 %, lyginant su 31,9 % dažniu < 65 metų pacientams); tačiau nė vieno specifinio kraujavimo reiškinio atveju nebuvo pastebėta disbalanso tarp amžiaus grupių. Sunkaus kraujavimo atvejų pasireiškė 3,6 % sotatercepto vartojusių < 65 metų pacientų ir 8,0 % ≥ 65 metų pacientų.

ZENITH tyrimo duomenimis, kraujavimo atvejų dažniau nustatyta senyvų sotatercepto vartojusių pacientų pogrupyje (73,3 %, lyginant su 60,7 % dažniu < 65 metų pacientams). Sunkaus kraujavimo atvejų pasireiškė 3,6 % sotatercepto vartojusių < 65 metų pacientų ir 13,3 % ≥ 65 metų pacientų.

HYPERION tyrimo duomenimis, kraujavimo atvejų dažniau nustatyta senyvų sotatercepto vartojusių pacientų pogrupyje (55,9 %, lyginant su 38 % dažniu < 65 metų pacientams). Sunkaus kraujavimo atvejų pasireiškė 2,2 % sotatercepto vartojusių < 65 metų pacientų ir 13,2 % ≥ 65 metų pacientų.

Ilgalaikio saugumo duomenys

Apibendrinti ilgalaikio saugumo duomenys išanalizuoti iš 431 paciento duomenų; šie pacientai dalyvavo II fazės ir III fazės klinikiniuose tyrimuose (PULSAR, SPECTRA ir STELLAR). Dauguma šių pacientų toliau tęsė dalyvavimą SOTERIA tyrime, t. y. tebesitęsiančiame, atvirajame stebėjimo tyrime, kurio metu vertinami ilgalaikis sotatercepto saugumas ir veiksmingumas. Vidutinė ekspozicijos trukmė buvo 173 savaitės, o ilgiausia ekspozicijos trukmė buvo 355 savaitės. Saugumo savybių pobūdis iš esmės buvo panašus į nustatytą pagrindžiamojo STELLAR tyrimo metu. Tiriamiesiems asmenims, kuriems, nepaisant pagerėjusių PAH hemodinamikos rodmenų, pablogėjo hipoksemija, buvo pranešta apie intrapulmoninio šunto iš dešinės pusės į kairę atvejus.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

I fazės tyrimo su sveikais savanoriais metu vienam asmeniui, kuriam buvo paskirta 1 mg/kg sotatercepto dozė, nustatyta padidėjusi Hgb koncentracija, susijusi su simptomine hipertenzija, kuri palengvėjo atlikus flebotomiją.

Perdozavimo PAH sergantiems pacientams atveju reikia atidžiai stebėti dėl galimo Hgb koncentracijos ir kraujospūdžio padidėjimo, ir prireikus – taikyti palaikomąsias priemones (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Sotaterceptas nėra pašalinamas atliekant hemodializę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo hipertenzijos, vaistiniai preparatai nuo plaučių arterinės hipertenzijos, ATC kodas – C02KX06.

Veikimo mechanizmas

Sotaterceptas yra aktivino signalų perdavimo inhibitorius, kuris su dideliu selektyvumu jungiasi prie Aktivino-A. Pastarasis yra dimerinis glikoproteinas, kuris priklauso transformuojančio augimo faktoriaus-β (angl. *Transforming growth factor-β*, TGF-β) ligandų grupei. Aktivinas-A jungiasi prie

IIA tipo aktivino receptoriaus (ActRIIA), kuris reguliuoja svarbiausius uždegimo, ląstelių proliferacijos, apoptozės ir audinių homeostazės signalus.

Nustatyta, kad PAH sergantiems pacientams padidėja aktivino-A kiekis. Aktivino jungimasis prie ActRIIA skatina proliferacijos procesus, kai kartu susilpnėja antiproliferacinio II tipo kaulų morfogenetinio proteino receptoriaus (angl. *Bone morphogenetic protein receptor type II*, BMPRII) signalų perdavimo mechanizmas. ActRIIA-BMPRII signalų perdavimo disbalansas svarbus PAH vystymuisi, kadangi lemia kraujagyslių sienelių hiperproliferaciją, sukeliančią pataloginį plaučių arterijų sienelių remodeliavimąsi, arterijų spindžio susiaurėjimą, plaučių kraujagyslių rezistentiškumo padidėjimą bei tokiu būdu lemia padidėjusį plaučių arterijų spaudimą ir dešiniojo širdies skilvelio disfunkciją.

Sotaterceptą sudaro rekombinantinis homodimerinis IIA tipo aktivino receptoriaus-Fc (ActRIIA-Fc) sulietasis baltymas, kuris veikia kaip ligando „gaudyklė“, sujungia perteklinius Aktivino-A ir kitus ActRIIA ligandus bei tokiu būdu slopina aktivino signalų perdavimo mechanizmus. Taigi, sotaterceptas atstato balansą tarp proproliferacinių (ActRIIA/Smad2/3 reguliuojamų) ir antiproliferacinių (BMPRII/Smad1/5/8 reguliuojamų) signalų bei moduliuoja kraujagyslių proliferaciją.

Farmakodinaminis poveikis

II fazės klinikinio tyrimo (PULSAR) metu buvo vertinamas plaučių kraujagyslių rezistentiškumas (PKR) PAH sergantiems pacientams, praėjus 24 savaitėms nuo gydymo sotaterceptu pradžios. PKR sumažėjimas nuo pradinių reikšmių buvo reikšmingai didesnis 0,7 mg/kg ir 0,3 mg/kg sotatercepto dozes vartojusiųjų grupėse, lyginant su placebo grupe. Pagal placebo poveikį koreguotas vidutinis mažiausiųjų kvadratų reikšmių skirtumas nuo pradinių reikšmių buvo -269,4 dinos*sek./cm⁵ (95 % PI: -365,8; -173,0) 0,7 mg/kg sotatercepto dozę vartojusiųjų grupėje ir -151,1 dinos*sek./cm⁵ (95 % PI: -249,6; -52,6) 0,3 mg/kg sotatercepto dozę vartojusiųjų grupėje.

Žiurkių PAH modelių duomenimis, sotatercepto analogas sumažino prouždegiminių žymenų ekspresiją plaučių arterijų sienelėje, sumažino leukocitų sankaupą, slopino endotelio ir lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją bei skatino pataloginio kraujagyslių tinklo apoptozę. Šie ląstelių pokyčiai buvo susiję su pastebėtomis plonesnėmis kraujagyslių sienelėmis, grįžtamuoju arterijų ir dešiniojo širdies skilvelio remodeliavimusi bei pagerėjusia hemodinamika.

Imunogeniškumas

Antikūnų prieš vaistinį preparatą buvo nustatyta 27 % pacientų STELLAR tyrimo metu, 43 % pacientų ZENITH tyrimo metu ir 40 % pacientų HYPERION tyrimo metu. Nebuvo pastebėta susidariusių antikūnų įtakos vaistinio preparato farmakokinetikai, veiksmingumui ar saugumui.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

STELLAR

Sotatercepto veiksmingumas buvo įvertintas PAH sirgusiems suaugusiems pacientams pagrindžiamojo (pagrindinio) STELLAR tyrimo metu. STELLAR tyrimas buvo dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas, daugiacentris, lygiagrečių grupių klinikinis tyrimas, į kurį buvo įtraukti 323 pacientai, sirgę PAH (II arba III funkcinės klasės pagal PSO). Pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1 ir jiems buvo paskirta sotatercepto (pradinė 0,3 mg/kg dozė, vėliau didinta iki tikslinės 0,7 mg/kg dozės) (n = 163) arba placebo (n = 160), kurių buvo leidžiama po oda kartą kas 3 savaites. Pacientai toliau dalyvavo ilgalaikiame dvigubai koduoto gydymo tyrimo laikotarpyje, kurio metu jiems toliau buvo skiriamas toks pat gydymas, kol visi pacientai baigė 24 savaitių trukmės gydymo laikotarpį.

Į šį tyrimą buvo įtraukti suaugę pacientai, kurių amžiaus mediana buvo 48,0 metų (svyravimo ribos: 18-82 metai), iš kurių 16,7 % buvo ≥ 65 metų. Kūno svorio mediana buvo 68,2 kg (svyravimo ribos: 38,0-141,3 kg); 89,2 % tiriamųjų asmenų buvo baltaodžiai, o 79,3 % nebuvo ispanų ar lotynų kilmės; 79,3 % pacientų buvo moteriškosios lyties. Dažniausi PAH etiologiniai tipai buvo šie: idiopatinė PAH

(58,5 %), paveldima PAH (18,3 %), su jungiamojo audinio ligomis susijusi PAH (14,9 %), su nesudėtinga įgimta širdies liga, koreguota sisteminės kraujotakos ir plaučių arterijų šuntais, susijusi PAH (5 %) bei vaistų ar toksinų poveikio sukelta PAH (3,4 %). Vidutinis laikas nuo PAH diagnozės nustatymo iki tyrimo atrankos buvo 8,76 metų.

Daugeliui tiriamųjų asmenų buvo skiriamas trigubas (61,3 %) arba dvigubas (34,7 %) bazinis PAH gydymas, o daugiau kaip trečdaliui jų (39,9 %) buvo infuzuojama prostaciklino. Pacientų dalis, kurie priskirti PSO II FK, buvo 48,6 %, o priskirtųjų PSO III FK dalis buvo 51,4 %. Į STELLAR tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo diagnozuota su ŽIV infekcija susijusi PAH, su portine hipertenzija susijusi PAH, su šistosomoze susijusi PAH ir PVOL.

Pirminė (pagrindinė) veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo 6 minučių trukmės ėjimo nuotolio (angl. *6-Minute Walk Distance, 6MWD*) rodmens pokytis nuo pradinių reikšmių iki 24-osios savaitės. Sotatercepto vartojusiųjų grupėje pagal placebo poveikį koreguoto 6MWD rodmens pokyčio nuo pradinių reikšmių iki 24-osios savaitės mediana buvo 40,8 metro (95 % PI: 27,5; 54,1; $p < 0,001$). Pagal placebo poveikį koreguoto 6MWD pokyčio iki 24-osios savaitės mediana taip pat buvo įvertinta pacientų pogrupiuose. Nustatytas gydymo poveikis buvo panašus visuose skirtinguose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytuose pagal lytį, PAH diagnostinę grupę, bazinį gydymą tyrimo pradžioje, gydymą prostaciklino infuzijomis tyrimo pradžioje, PSO FK ir pradinį PKR.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo daugiakomponenčio pagerėjimo (DKP), PKR, N-terminalinio pro-B-tipo natriuretinio peptido (NT-proBNP), PSO FK, laiko iki mirties ar pirmojo klinikinės būklės pablogėjimo reiškinio pasireiškimo rodmenų pagerėjimas.

DKP buvo iš anksto numatyta vertinamoji baigtis, kuri įvertino pacientų, 24-ąją savaitę pasiekusių visus tris toliau nurodytus kriterijus, dalį, lyginant su pradinėmis reikšmėmis: 6MWD rodmens pagerėjimą (padidėjimą ≥ 30 m), NT-proBNP rodmens pagerėjimą (NT-proBNP rodmens sumažėjimą ≥ 30 % arba < 300 ng/l NT-proBNP rodmens išlikimą / pasiekimą) bei PSO FK pagerėjimą arba PSO II FK išlikimą.

Ligos progresavimas buvo vertinamas kaip laikas iki paciento mirties arba pirmojo klinikinės būklės pablogėjimo reiškinio pasireiškimo. Klinikinės būklės pablogėjimo reiškiniai buvo tokie: dėl būklės pablogėjimo paciento įtraukimas į plaučių ir (arba) širdies transplantacijos laukiančiųjų sąrašą, gelbstinčiojo gydymo registruotais baziniais PAH gydymo metodais paskyrimo poreikis arba prostaciklino infuzijos dozės padidėjimo ≥ 10 % poreikis, prieširdžio septostomijos atlikimo poreikis, hospitalizavimas dėl PAH pablogėjimo (≥ 24 valandoms) arba PAH pasunkėjimas (PSO FK padidėjimas ir 6MWD rodmens sumažėjimas ≥ 15 %, kai abu šie reiškiniai pasireiškė tuo pat metu ar skirtingu metu). Klinikinės būklės pablogėjimo reiškinų ir mirties duomenys buvo renkami iki kol paskutinis pacientas baigė 24-osios savaitės vizitą (iki galutinės duomenų surinkimo datos; ekspozicijos trukmės mediana 33,6 savaitės).

24-ąją savaitę 38,9 % sotatercepto vartojusių pacientų nustatytas daugiakomponentis pagerėjimas, lyginant su 10,1 % pacientų placebo grupėje ($p < 0,001$). PKR rodmens skirtumo mediana tarp sotatercepto ir placebo vartojusiųjų grupių buvo $-234,6$ dinos*sek./cm⁵ (95 % PI: $-288,4$; $-180,8$; $p < 0,001$). NT-proBNP rodmens skirtumo mediana tarp sotatercepto ir placebo vartojusiųjų grupių buvo $-441,6$ pg/ml (95 % PI: $-573,5$; $-309,6$; $p < 0,001$). PSO FK pagerėjimas nuo pradinių reikšmių nustatytas 29 % sotatercepto vartojusių pacientų, lyginant su 13,8 % pacientų placebo grupėje ($p < 0,001$).

Skiriant gydymą sotaterceptu nustatyta 82 % sumažėjusi (RS 0,182; 95 % PI: 0,075; 0,441; $p < 0,001$) mirties ar klinikinės būklės pablogėjimo reiškinų pasireiškimo rizika, lyginant su placebo grupe (žr. 4 lentelę). Gydymo sotaterceptu poveikis, lyginant su placebo poveikiu, prasidėjo nuo 10-osios savaitės ir tęsėsi visu tyrimo laikotarpiu.

4 lentelė. Mirties ar klinikinės būklės pablogėjimo reiškiniai STELLAR tyrimo duomenimis

	Sotaterceptas (N = 163)	Placebas (N = 160)
Bendrasis tiriamųjų asmenų, kurie mirė ar patyrė bent vieną klinikinės būklės pablogėjimo reiškinį, skaičius, n (%)	7 (4,3)	29 (18,1)
Mirties arba pirmojo klinikinės būklės pablogėjimo reiškinio pasireiškimo vertinimas*, n (%)		
Mirtis	2 (1,2)	6 (3,8)
Dėl būklės pablogėjimo paciento įtraukimas į plaučių ir (arba) širdies transplantacijos laukiančiųjų sąrašą	1 (0,6)	1 (0,6)
Prieširdžio septostomijos atlikimo poreikis	0 (0,0)	0 (0,0)
Hospitalizavimas dėl PAH pablogėjimo (≥ 24 val.)	0 (0,0)	8 (5,0)
PAH pasunkėjimas†	4 (2,5)	15 (9,4)

* Tiriamajam asmeniui galėjo būti nustatyti daugiau nei vienas įvertinimai kaip pirmasis jo klinikinės būklės pablogėjimo reiškinys. Placebo grupėje buvo 2 tiriamieji asmenys, kuriems buvo nustatyti daugiau nei vienas įvertinimai kaip pirmieji jų klinikinės būklės pablogėjimo reiškiniai, tuo tarpu sotatercepto vartojusiųjų grupėje tokių asmenų nebuvo. Į šią analizę nebuvo įtrauktas komponentas „gelbstinčiojo gydymo registruotais baziniais PAH gydymo metodais paskyrimo poreikis arba prostaciklino infuzijos dozės padidinimo 10 % ar daugiau poreikis“.

† PAH pasunkėjimas apibrėžiamas kaip abiejų toliau nurodytų reiškinų pasireiškimas bet kuriuo metu (net jei jie prasidėjo skirtingu metu) ir lyginant su jų pradinėmis reikšmėmis: (a) PSO Funkcinės klasės pasunkėjimas (iš II į III, iš III į IV, iš III į IV ir kt.); ir (b) 6MWD rodmens sumažėjimas ≥ 15 % (patvirtintas atlikus du 6MWD tyrimus su mažiausiai 4 valandų pertrauka, tačiau praėjus ne daugiau kaip 1 savaitei).

N – tiriamųjų asmenų skaičius visos analizės (angl. *Full Analysis Set, FAS*) populiacijoje; n – tiriamųjų asmenų skaičius atitinkamoje kategorijoje. Procentinė dalis apskaičiuota kaip (n/N)*100.

ZENITH

Sotatercepto veiksmingumas ZENITH tyrimo metu buvo įvertintas suaugusiems pacientams, kurie sirgo PAH (III arba IV funkcinės klasės pagal PSO) ir kuriems buvo didelė mirtingumo rizika. ZENITH tyrimas buvo dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas, daugiacentris, lygiagrečių grupių klinikinis tyrimas, į kurį buvo įtraukti 172 pacientai. Šie pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1 ir jiems buvo paskirta sotatercepto (pradinė 0,3 mg/kg dozė, vėliau didinta iki tikslinės 0,7 mg/kg dozės) (n = 86) arba placebo (n = 86), kurių buvo leidžiama po oda kartą kas 3 savaites. Pacientai, kuriems nebuvo nustatyta pirminės (pagrindinės) sudėtinės vertinamosios baigties reiškinio, toliau dalyvavo dvigubai koduotame, placebo kontroliuotame tyrimo etape, tuo tarpu tie pacientai, kurie buvo hospitalizuoti ≥ 24 valandoms dėl su PAH pablogėjimu susijusių priežasčių, galėjo dalyvauti atvirajame ilgalaikiame stebėjimo tyrimo SOTERIA.

ZENITH tyrimo dalyvavusių suaugusių tiriamųjų amžiaus mediana buvo 57,5 metų (intervalas: 18-75 metai), iš kurių 29,1 % buvo ≥ 65 metų; 86,6 % tiriamųjų asmenų buvo baltaodžiai, o 87,8 % nebuvo ispanų ar lotynų kilmės; 76,7 % tiriamųjų buvo moteriškosios lyties. Tirti PAH etiologiniai tipai buvo šie: idiopatinė PAH (50,0 %), su jungiamojo audinio ligomis susijusi PAH (27,9 %), paveldima PAH (10,5 %), vaistų ar toksinų poveikio sukelta PAH (6,4 %) bei su įgimtais koreguotais šuntais susijusi PAH (5,2 %). Vidutinis laikas nuo PAH diagnozės nustatymo iki tyrimo atrankos buvo 7,68 metų. Tiriamiesiems asmenims buvo skiriamas trigubas (72,1 %) arba dvigubas (27,9 %) bazinis PAH gydymas, o 59,3 % pacientų buvo infuzuojama prostaciklino. Pacientų dalis, kurie priskirti PSO III FK, buvo 74,4 %, o priskirtųjų PSO IV FK dalis buvo 25,6 %. Pagal *REVEAL Lite 2* skalę nustatyti rizikos balai buvo tokie: < 9 balų 2,3 % tiriamųjų asmenų, 9-10 balų 67,4 % tiriamųjų asmenų ir ≥ 11 balų 30,2 % tiriamųjų asmenų. Į ZENITH tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo diagnozuota su ŽIV infekcija susijusi PAH, su portine hipertenzija susijusi PAH, PVOL ar plaučių kapiliarų hemangiomatozė arba buvo akivaizdūs kapiliarų ir (ar) venų pažeidimo požymiai.

Pirminė (pagrindinė) veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo reiškinio, t. y. mirties dėl bet kokios priežasties, plaučių transplantacijos arba hospitalizacijos ≥ 24 valandoms dėl su PAH pablogėjimu susijusių priežasčių, pasireiškimo. Gydant sotaterceptu nustatytas 76 % sumažėjęs (RS: 0,24; 95 % PI: 0,13; 0,43; p < 0,0001) pirmojo pirminės sudėtinės vertinamosios baigties reiškinio pasireiškimo dažnis (žr. 5 lentelę). Duomenų analizės metu nustatyta, kad mažesnei daliai sotatercepto

vartojusių pacientų (15 tiriamųjų asmenų [17,4 %]), lyginant su placebo grupe (47 tiriamiesiems asmenims [54,7 %]), pasireiškė pirminės sudėtinės vertinamosios baigties reiškinys.

Laiko iki pirmojo reiškinio pasireiškimo mediana placebo grupėje buvo 9,6 mėnesio (95 % PI: 6,2; 14,8). *Kaplan-Meier* kreivės pradėjo skirtis maždaug 5-ąją savaitę, o vėlesniu tyrimo laikotarpiu ši skirtis tik didėjo (žr. 1 pav.). Gydomo poveikis buvo nuoseklus skirtinguose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytuose pagal amžių, lytį, PAH tipą (su jungiamojo audinio ligomis susijusi PAH, lyginant su šių ligų nesukelta PAH), PSO FK, dvigubą bazinį gydymą tyrimo pradžioje (lyginant su trigubu gydymu), gydymą prostaciklino infuzijomis tyrimo pradžioje, pradinį PKR ir pradinį aGFG.

5 lentelė. Pirminės vertinamosios baigties reiškiniai ZENITH tyrimo duomenimis

	Sotater- ceptas (N = 86) n (%)	Placebas (N = 86) n (%)	Rizikos santykis (95 % PI) p reikšmė^a
Tiriamųjų asmenų skaičius (%), kuriems nustatytas ≥ 1 pirminės vertinamosios baigties reiškinys ZENITH tyrimo metu ar jam pasibaigus	15 (17,4)	47 (54,7)	0,24 (0,13, 0,43)
Pirmasis pirminės sudėtinės vertinamosios baigties reiškinys, pagal šiuos reiškinius ^b			
Mirtis dėl bet kokios priežasties ^c	6 (7,0)	3 (3,5)	
Plaučių transplantacija	1 (1,2)	1 (1,2)	
Hospitalizacija ≥ 24 valandoms dėl PAH pablogėjimo	8 (9,3)	43 (50,0)	
Tiriamieji asmenys, kuriems nustatytas bet kuris sudėtinės vertinamosios baigties reiškinys ^d			
Mirtis dėl bet kokios priežasties ^{c,e}	7 (8,1)	13 (15,1)	
Plaučių transplantacija	1 (1,2)	6 (7,0)	
Hospitalizacija ≥ 24 valandoms dėl PAH pablogėjimo	8 (9,3)	43 (50,0)	

^a Pirminės sudėtinės vertinamosios baigties analizė apima pirmąjį patvirtintą sergamumo – mirtingumo atvejo pasireiškimą iki duomenų analizės datos. Įtraukti visi mirties atvejai iki duomenų analizės datos, nepriklausomai nuo sprendimo ir nuo to, ar jie įvyko ZENITH tyrimo metu, ar jam pasibaigus.

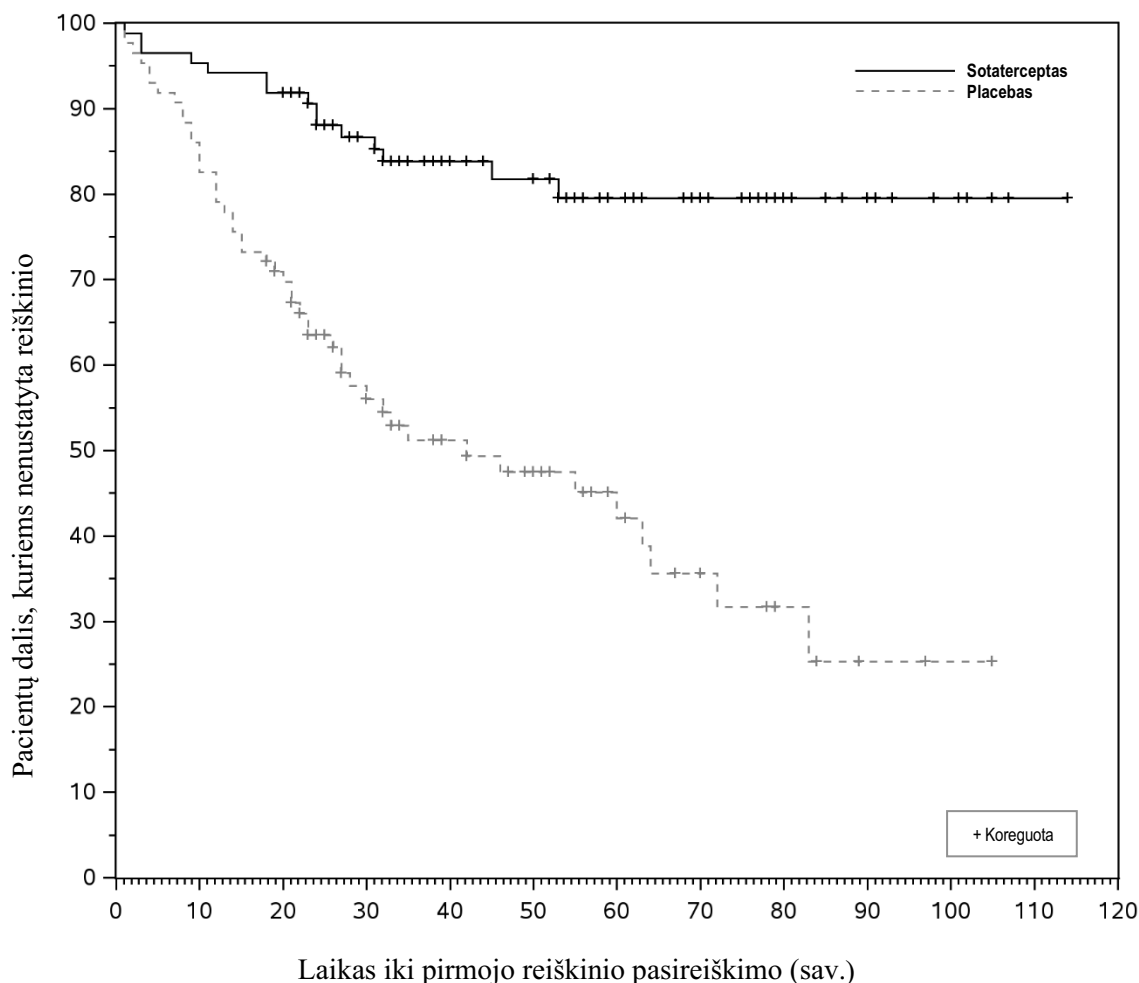
^b Tiriamieji asmenys, kuriems pasireiškė > 1 iš sudėtinųjų reiškinų, skaičiuojami tik pagal pirmąjį pasireiškusį reiškinį.

^c Įtraukiamos visos mirtys, nustatytos iki duomenų analizės datos, išskyrus tas, kurios nustatytos po plaučių transplantacijos arba po įtraukimo į SOTERIA tyrimą.

^d Nurodo kiekvieną sudėtinės pirminės vertinamosios baigties reiškinį kaip savarankišką išeitį. Tiriamasis asmuo įtraukiamas į kelias eilutes, jeigu jam nustatyta keletas reiškinų, atitinkančių pirminės vertinamosios baigties apibrėžimą.

^e Atitinka pirmąjį iš ZENITH tyrimo antrinių vertinamųjų baigčių.

1 pav. Laiko iki pirmojo reiškinio, t. y. mirties dėl bet kokios priežasties, plaučių transplantacijos arba hospitalizacijos ≥ 24 valandoms dėl su PAH pablogėjimu susijusių priežasčių, pasireiškimo ZENITH tyrimo metu Kaplan-Meier kreivės



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

n – tiriamųjų asmenų, kuriems yra rizika, skaičius

Remiantis pirminės vertinamosios baigties analizės rezultatais, po tarpinės analizės tyrimas buvo nutrauktas nustačius palankius veiksmingumo duomenis. Pirminės duomenų analizės metu laikantis hierarchinės testavimo strategijos, buvo analizuojama pirmoji iš antrinių vertinamųjų baigčių, t. y. bendrasis išgyvenamumas (BI), apimant visas mirtis, pasireiškusias iki duomenų analizės datos, išskyrus tas, kurios nustatytos po plaučių transplantacijos arba po įtraukimo į ilgalaikį stebėjimo tyrimą (žr. 5 lentelę). BI RS taškinis įvertis buvo palankesnis sotatercepto vartojusiųjų grupei nei placebo grupei (RS: 0,42; 95 % PI: 0,17; 1,07; $p = 0,0313$), tačiau statistinio patikimumo riba tarpinėje analizėje ($p < 0,0021$) nebuvo pasiekta.

Kitos antrinės vertinamosios baigtys buvo šios: išgyvenamumo be transplantacijos pagerėjimas, NT-proBNP, vidutinis plaučių arterijos spaudimas (PAS), PKR, 6MWD rodmuo, širdies išstūmimo tūris ir PSO FK.

Išgyvenamumo be transplantacijos taškinis įvertis buvo palankesnis sotatercepto vartojusiųjų grupei nei placebo grupei (RS: 0,34; 95 % PI: 0,15; 0,78). 24-ąją savaitę nustatyta NT-proBNP rodmens skirtumo mediana tarp sotatercepto ir placebo vartojusiųjų grupių buvo -2 339,1 pg/ml (95 % PI: nuo -3 378,7 iki -1 299,4). Vidutinio PAS skirtumo mediana tarp sotatercepto ir placebo vartojusiųjų grupių buvo -21,2 mm Hg (95 % PI: nuo -27,8 iki -14,6). PKR rodmens skirtumo mediana tarp sotatercepto ir placebo vartojusiųjų grupių buvo -339,6 dinos*sek./cm⁵ (95 % PI: nuo -511,1 iki -168,1). 6MWD rodmens skirtumo mediana tarp sotatercepto ir placebo vartojusiųjų grupių buvo

63,0 m (95 % PI: nuo 23,2 iki 102,7). Širdies išstūmimo tūrio skirtumo mediana tarp sotatercepto ir placebo vartojusiųjų grupių buvo 0,5 l/min. (95 % PI: nuo -0,2 iki 1,2). PSO FK pagerėjimas nuo pradinės būklės nustatytas 55,8 % sotatercepto vartojusių pacientų, lyginant su 27,9 % pacientų placebo grupėje.

HYPERION

Sotatercepto veiksmingumas HYPERION tyrimo metu buvo įvertintas suaugusiems pacientams, kuriems buvo naujai diagnozuota PAH (II arba III funkcinės klasės pagal PSO, o diagnozė nustatyta per paskutiniuosius 12 mėnesių iki atrankos) ir kuriems buvo vidutinė arba didelė ligos progresavimo rizika. HYPERION tyrimas buvo tarptautinis, dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas klinikinis tyrimas, kurio metu 320 pacientų atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1 ir jiems buvo paskirta sotatercepto (pradinė 0,3 mg/kg dozė, vėliau didinta iki tikslinės 0,7 mg/kg dozės) (n = 160) arba placebo (n = 160), kurių buvo leidžiama po oda vieną kartą kas 3 savaites. HYPERION tyrimas buvo nutrauktas anksčiau laiko, remiantis teigiamais tarpinės ZENITH tyrimo duomenų analizės rezultatais bei peržiūrėjus visus sotatercepto klinikinių tyrimų programos duomenis.

HYPERION tyrime dalyvavusių suaugusių tiriamųjų amžiaus mediana buvo 60,0 metų (intervalas: 18-88 metai), iš kurių 40,6 % buvo ≥ 65 metų; 86,3 % tiriamųjų asmenų buvo baltaodžiai, o 76,6 % nebuvo ispanų ar lotynų kilmės; 72,5 % tiriamųjų buvo moteriškosios lyties. Tirti PAH etiologiniai tipai buvo šie: idiopatinė PAH (59,4 %), su jungiamojo audinio ligomis susijusi PAH (30,3 %), paveldima PAH (5,9 %), vaistinių preparatų ar toksinų poveikio sukelta PAH (2,5 %) bei PAH, susijusi su paprasta įgimta širdies liga, kai pašalinti sisteminės ir plaučių kraujotakos šuntai (pasireiškusi per mažiausiai 1 metus nuo šunto pašalinimo (1,9 %)). Vidutinis laikas nuo PAH diagnozės nustatymo buvo 0,7 metų. Visiems tiriamiesiems asmenims buvo skiriamas dvigubas (72,2 %) arba trigubas (27,8 %) bazinis PAH gydymas, o 16,6 % pacientų buvo infuzuojama prostaciklino. Pacientų dalis, kurie priskirti PSO II FK, buvo 21,3 %, o priskirtųjų PSO III FK dalis buvo 78,8 %. Pagal *REVEAL Lite 2* skalę nustatyti rizikos balai buvo tokie: < 6 balų 20,6 % tiriamųjų asmenų, 6-7 balai 50,9 % tiriamųjų asmenų ir ≥ 8 balai 28,1 % tiriamųjų asmenų. Pagal *COMPERA 2* skalę nustatyti rizikos balai buvo tokie: nedidelė rizika 1,9 % tiriamųjų asmenų, nedidelė-vidutinė rizika 64,1 % tiriamųjų asmenų, vidutinė-didelė rizika 32,2 % tiriamųjų asmenų, didelė rizika 1,6 % tiriamųjų asmenų, o duomenų neturėta apie 0,3 % tiriamųjų asmenų. Į HYPERION tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo diagnozuota su ŽIV infekcija susijusi PAH, su portine hipertenzija susijusi PAH, su šistosomoze susijusi PAH, PVOL, ar plaučių kapiliarų hemangiomatozė.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo laikas iki klinikinės būklės pablogėjimo, apibrėžto kaip laikas iki mirties arba iki pirmojo patvirtinto su liga susijusios reiškinio pasireiškimu. Šią vertinamąją baigtį sudarė reiškiniai buvo tokie: mirtis dėl bet kokios priežasties, neplaninė su PAH pablogėjimu susijusi hospitalizacija ≥ 24 valandoms, prieširdžio septostomija, plaučių transplantacija bei 6MWD rodmenų sumažėjimas nuo pradinių reikšmių kartu su bent vienu iš toliau nurodytų reiškinų: PSO FK pablogėjimu, pasunkėjusio dešinėsios širdies nepakankamumo požymiais ar simptomais, naujo bazinio PAH gydymo paskyrimu arba jo pakeitimu į parenterinio vartojimo vaistinius preparatus.

Sotatercepto vartojusiųjų grupėje nustatyta pirmojo klinikinės būklės pablogėjimo reiškinio pasireiškimą rizika buvo 76 % mažesnė nei placebo grupėje (RS: 0,24; 95 % PI: 0,14; 0,41; $p < 0,0001$) (žr. 6 lentelę). Sotatercepto vartojusiųjų grupėje mažesnei tiriamųjų asmenų daliai (17 (10,6 %)) buvo nustatytas pirminės vertinamosios baigties reiškinys, lyginant su placebo grupe (59 (36,9 %)).

Laiko iki klinikinės būklės pablogėjimo mediana placebo grupėje buvo 23,0 mėnesio (95 % PI: 17,3; NP). *Kaplan-Meier* kreivės pradėjo skirtis anksti, pradedant maždaug nuo 5-osios savaitės, o vėlesniu tyrimo laikotarpiu ši skirtis tik didėjo (žr. 2 pav.). Gydymo poveikis buvo nuoseklus skirtinguose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytuose pagal amžių, lytį, PAH tipą (idiopatinė PAH, su jungiamojo audinio ligomis susijusi PAH), dvigubą bazinį gydymą (lyginant su trigubu gydymu), PSO FK, gydymą prostaciklino infuzijomis (lyginant su šių infuzijų neskyrimu), PKR, aGFG, *REVEAL Lite 2* balą, mažos-vidutinės rizikos balą pagal *COMPERA 2* skalę (lyginant su vidutinės-didelės rizikos balu).

6 lentelė. Sudėtinės pirminės vertinamosios baigties reiškiniai HYPERION tyrimo duomenimis

	Sotaterceptas (N = 160) n (%)	Placebas (N = 160) n (%)	Rizikos santykis (95 % PI) p reikšmė
Tiriamųjų asmenų skaičius (%), kuriems nustatytas ≥ 1 pirminės vertinamosios baigties reiškinys HYPERION tyrimo metu ar jam pasibaigus*	17 (10,6)	59 (36,9)	0,24 (0,14; 0,41) < 0,0001
Pirmasis pirminės sudėtinės vertinamosios baigties reiškinys, pagal šiuos reiškinius†			
Mirtis dėl bet kokios priežasties	7 (4,4)	5 (3,1)	
Neplaninė su PAH pablogėjimu susijusi hospitalizacija ≥ 24 valandoms	2 (1,3)	12 (7,5)	
Prieširdžio septostomija	0	0	
Plaučių transplantacija	0	0	
Fizinės būklės pablogėjimas dėl PAH	8 (5,0)	46 (28,8)	
Tiriamieji asmenys, kuriems nustatytas bet kuris sudėtinės vertinamosios baigties reiškinys‡			
Mirtis dėl bet kokios priežasties	7 (4,4)	6 (3,8)	
Neplaninė su PAH pablogėjimu susijusi hospitalizacija ≥ 24 valandoms	3 (1,9)	14 (8,8)	
Prieširdžio septostomija	0	0	
Plaučių transplantacija	0	0	
Fizinės būklės pablogėjimas dėl PAH§	8 (5,0)	46 (28,8)	

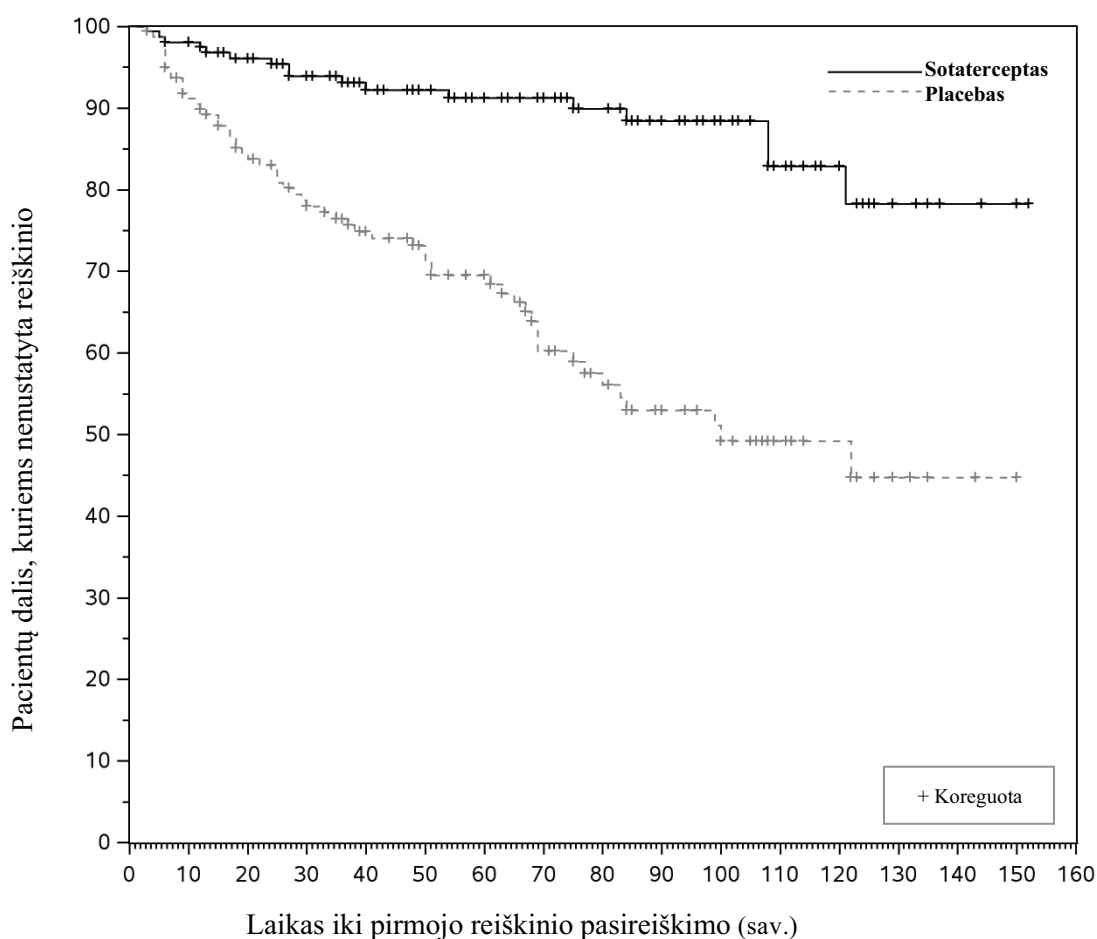
* Pirminės sudėtinės vertinamosios baigties analizė apima pirmąjį nustatytąjį klinikinės būklės pablogėjimo reiškinio pasireiškimą. Įtraukti visi mirties atvejai, nepriklausomai nuo priežastingumo sprendimo ir nuo to, ar jie įvyko HYPERION tyrimo metu, ar jam pasibaigus, išskyrus mirties atvejus, kurie įvyko po įtraukimo į SOTERIA tyrimą.

† Tiriamieji asmenys, kuriems pasireiškė > 1 iš sudėtinų reiškinų, skaičiuojami tik pagal pirmąjį pasireiškusį reiškinį. Tiriamieji asmenys, kuriems vienu metu pasireiškė keli reiškiniai kaip jiems pirmieji reiškiniai, skaičiuojami pagal kiekvieną atitinkamą pirmąjį reiškinį.

‡ Nurodo kiekvieną sudėtinės pirminės vertinamosios baigties reiškinį kaip savarankišką išeitį. Tiriamasis asmuo įtraukiamas į kelias eilutes, jeigu jam nustatyta keletas reiškinų, atitinkančių pirminės vertinamosios baigties apibrėžimą.

§ Apibrėžiamas kaip 6MWD rodmens sumažėjimas nuo vidutinių atrankos į tyrimą metu nustatytų reikšmių, įvertintų atlikus du 6MWD rodmens tyrimus paeiliui (jie turėjo būti atlikti bent 4 valandų intervalu), ir kartu nustatytas dar bent 1 iš toliau nurodytų reiškinų: PSO FK pablogėjimas, pasunkėjusio dešinėsios širdies nepakankamumo požymiai ar simptomai, naujo bazinio PAH gydymo paskyrimas arba jo pakeitimas.

2 pav. Laiko iki pirmojo klinikinės būklės pablogėjimo reiškinio pasireiškimo HYPERION tyrimo metu Kaplan-Meier kreivės



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

n – tiriamųjų asmenų, kuriems yra rizika, skaičius

Antrinės vertinamosios baigtys buvo šios: daugiakomponenčio pagerėjimo (DKP), NT-proBNP, PSO FK ir 6MWD rodmenys.

DKP rodmuo buvo matuojamas kaip tiriamųjų asmenų dalis, kuriems 24-ąją savaitę buvo pasiekti visi toliau nurodyti reiškiniai, lyginant su pradinėmis reikšmėmis: 6MWD rodmens pagerėjimas (padidėjimas ≥ 30 m), NT-proBNP rodmens pagerėjimas (NT-proBNP rodmens sumažėjimas ≥ 30 % arba < 300 ng/l NT-proBNP rodmens išlikimas / pasiekimas) bei PSO FK pagerėjimas arba PSO II FK išlikimas. Vertinant kiekvieno sudėtinio į DKP rodmens apibrėžimą įeinančio reiškinio pasireiškimą nustatyta, kad tiriamųjų asmenų dalis buvo didesnė sotatercepto vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe. Tiriamųjų asmenų dalis, kuriems buvo pasiekti visi trys DKP kriterijai, buvo reikšmingai didesnė sotatercepto vartojusiųjų grupėje (29,4 %) nei placebo grupėje (14,6 %) ($p = 0,003$). Po 24 savaičių nustatyta gydymo skirtumo mediana pagal 6MWD rodmenį tarp sotatercepto vartojusiųjų ir placebo grupių buvo 21,4 m (95 % PI: 4,65; 38,24). Gydymo skirtumo mediana pagal NT-proBNP rodmenį tarp sotatercepto vartojusiųjų ir placebo grupių buvo -308,6 pg/ml (95 % PI: -434,84; -182,37). PSO FK pagerėjimas nuo pradinių reikšmių nustatytas 55,2 % pacientų sotatercepto vartojusiųjų grupėje, lyginant su 38,9 % pacientų placebo grupėje.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Winrevair tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis plaučių arterinės hipertenzijos gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

II fazės ir III fazės tyrimų PULSAR, SPECTRA ir STELLAR metu PAH sergantiems pacientams leidžiant 0,7 mg/kg dozę kas 3 savaites, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai nustatyti AUC ir didžiausiosios koncentracijos (C_{max}) geometrinių vidurkių (procentinio variacijos koeficiento [angl. % *Coefficient of variation*, CV %]) rodmenys buvo atitinkamai 171,3 $\mu\text{g}\times\text{d./ml}$ (34,2 %) ir 9,7 $\mu\text{g/ml}$ (30 %). Sotatercepto AUC ir C_{max} rodmenys didėjo proporcingai dozei. Pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo po maždaug 15 savaičių trukmės gydymo. Sotatercepto AUC kaupimosi santykis buvo maždaug 2,2. Sotatercepto ekspozicijos rodmenys, nustatyti III fazės ZENITH tyrime dalyvavusiems PAH sirgusiems pacientams, buvo panašūs į šiuos pirmiau pateiktus duomenis.

Absorbcija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize, poodinės (s.c.) farmacinės formos absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 66 %. Kartotines dozes skiriant kas 4 savaites, laiko iki didžiausiosios sotatercepto koncentracijos susidarymo (T_{max}) mediana buvo maždaug 7 dienos (svyravo nuo 2 iki 8 dienų).

Pasiskirstymas

Sotatercepto pasiskirstymo tūris centrinėje terpėje (CV %) yra maždaug 3,6 litro (24,7 %). Pasiskirstymo tūris periferinėje terpėje (CV %) yra maždaug 1,7 litro (73,3 %).

Biotransformacija

Sotaterceptas katabolizuojamas įprastinių baltymų degradacijos procesų būdu.

Eliminacija

Sotatercepto klirensas yra maždaug 0,18 litro per parą. Galutinio pusinės eliminacijos laiko geometrinis vidurkis (CV %) yra maždaug 21 diena (33,8 %).

Ypatingos populiacijos

Amžius, lytis ir etninė grupė

Nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų sotatercepto farmakokinetikos (FK) skirtumų, atsižvelgiant į amžių (18-81 metų), lytį ar etninę grupę (82,9 % pacientų buvo europidų, 3,1 % juodaodžių, 7,1 % azijiečių ir 6,9 % kitos etninės kilmės).

Kūno svoris

Sotatercepto klirensas ir pasiskirstymo tūris centrinėje terpėje didėja didėjant kūno svoriui. Rekomenduojamas dozavimas pagal kūno svorį lemia tolygią sotatercepto ekspoziciją.

Sutrikusi inkstų funkcija

Sotatercepto farmakokinetikos rodmenys buvo panašūs PAH sergantiems pacientams, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG 30-89 ml/min./1,73m²), ir tiems, kurių inkstų funkcija buvo normali (aGFG $\geq$ 90 ml/min./1,73m²). Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG 15-30 ml/min./1,73m², n = 3) neturėjo įtakos sotatercepto FK. Be to, sotatercepto FK rodmenys yra panašūs PAH nesergantiems pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) (aGFG <15 ml/min./1,73m²), bei pacientams, kurių inkstų funkcija normali. Sotaterceptas nėra pašalinamas atliekant hemodializę. Nepakanka duomenų apie sotatercepto vartojimą PAH sergantiems

pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($aGFG < 30 \text{ ml/min./1,73m}^2$).

Sutrikusi kepenų funkcija

Sotatercepto poveikis PAH sergantiems pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (A-C klasių pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), neištirtas. Nesitikima, kad kepenų funkcijos sutrikimas galėtų turėti įtakos sotatercepto metabolizmui, kadangi sotaterceptas metabolizuojamas vykstant ląsteliniam katabolizmui.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Sotatercepto kancerogeninio ir mutageninio poveikio tyrimų neatlikta.

Kartotinių dozių toksiškumas

Su žiurkėmis ir beždžionėmis atlikti ilgiausios trukmės s.c. vartojamo vaistinio preparato toksinio poveikio tyrimai buvo atitinkamai 3 mėnesių ir 9 mėnesių trukmės. Su žiurkėmis atliktų tyrimų metu nustatyti nepageidaujami poveikiai buvo tokie: sėklidžių ar eferentinių latakų degeneracija, kraujų priplūdimas į antinksčius ar jų nekrozė bei inkstų membranoproliferacinis glomerulonefritas ir tubulointerstinis nefritas. Praėjus 1 mėnesiui nuo vaistinio preparato skyrimo pabaigos inkstų pokyčiai buvo negrįžtami. Su beždžionėmis atliktų tyrimų metu nustatyti nepageidaujami poveikiai inkstams buvo tokie: padidėjusi inksto žievės ir šerdies jungties intersticinė matrica, sumažėjęs glomerulo filtracinės membranos dydis, glomerulonefritas ir tubulointerstinis nefritas. Praėjus 3 mėnesiams nuo vaistinio preparato skyrimo pabaigos inkstų pokyčiai beždžionėms iš dalies išnyko. Su žiurkėmis ir beždžionėmis atliktų tyrimų duomenimis, sotatercepto ekspozicijos, kai nepasireiškė nepageidaujamas poveikis (angl. *no observed adverse effect level*, *NOAEL*), buvo ≤ 2 kartus didesnės nei klinikinė ekspozicija, susidaranti vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui (DRDŽ). Kiti radiniai, kurių nustatyta beždžionėms, kai ekspozicijos buvo ties klinikinės ekspozicijos riba, buvo uždegiminiai kepenų infiltratai, limfoidinio audinio sumažėjimas blužnyje ir uždegiminiai infiltratai kraujagysliniame rezginyje.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Su patelėmis atlikto toksinio poveikio vislumui tyrimo duomenimis nustatyta, kad pailgėjo rudos ciklo trukmė, sumažėjo pastojimo dažniai, nustatyta dažnesnių žūčių prieš implantaciją ir po jos bei sumažėjo gyvų palikuonių dydžiai. Nustatytas *NOAEL* rodmuo patelių vislumo vertinamosioms baigtims buvo tuomet, kai sotatercepto ekspozicija buvo 2 kartus didesnė nei klinikinis AUC rodmuo, susidarantis vartojant DRDŽ.

Patinams nustatyta negrįžtamų histologinių eferentinių latakų, sėklidžių ir sėklidžių prielipų pokyčių. Histomorfologiniai žiurkių patinų sėklidžių pokyčiai koreliavo su sumažėjusiu vislumo indeksu, kuris atsistatė praėjus 13 savaičių trukmės laikotarpiui, kurio metu nebuvo skiriama vaistinio preparato. *NOAEL* rodmuo sėklidžių histologiniams pokyčiams nebuvo nustatytas, o *NOAEL* rodmuo patinų vislumo funkciniais pokyčiais rodo tokią sisteminę ekspoziciją, kuri yra 2 kartus didesnė nei vartojant DRDŽ susidaranti klinikinė ekspozicija.

Su žiurkėmis ir triušėmis atliktų toksinio poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimų duomenimis nustatyti tokie poveikiai: gyvų vaisių skaičiaus ir vaisių kūno svorio sumažėjimas, kaulėjimo vėlavimas bei padidėjęs rezorbcijų ir žūčių po implantacijos dažnis. Tik žiurkėms buvo nustatyta dar ir skeleto formavimosi ydų (padidėjęs pridėtinių šonkaulių skaičius bei pakitęs krūtininių ir juosmeninių slankstelių skaičius). Žiurkėms ir triušėms nustatyti *NOAEL* rodmenys buvo tuomet, kai sotatercepto ekspozicijos atitinkamai 2 kartus ir 0,4 karto skyrėsi nuo vartojant DRDŽ susidaranti klinikinė ekspozicijos.

Su žiurkėmis atlikto toksinio poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo metu nebuvo nustatyta su sotaterceptu susijusio nepageidaujamo poveikio pirmosios kartos (F1) jaunikliams, kai patelėms jų gestacijos metu buvo leidžiama vaistinio preparato ir apskaičiuotosios ekspozicijos buvo iki 2 kartų didesnės nei susidaranti vartojant DRDŽ. F1 kartos jaunikliams, kai patelėms jų

laktacijos metu buvo leidžiama vaistinio preparato, buvo pastebėtas kūno svorio sumažėjimas, koreliuojantis su lytinės brandos vėlavimu. Nustatytas *NOAEL* rodmuo poveikiui jaunikių augimui ir brendimui buvo tuomet, kai sisteminė ekspozicija 0,6 karto skyrėsi nuo vartojant DRDŽ susidarančios klinikinės ekspozicijos.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Citrinų rūgštis monohidratas (E330)

Natrio citratas (E331)

Polisorbatas 80 (E433)

Sacharozė

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai.

Paruoštas vaistinis preparatas

Nustatyta, kad biocheminiu ir biofizikiniu požiūriu paruoštas vaistinis preparatas išlieka stabilus 4 valandas laikant 30 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant ir ne ilgiau kaip per 4 valandas nuo paruošimo.

Jeigu vaistinis preparatas nedelsiant nesuvartojamas, už jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Winrevair 45 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2 ml tūrio I tipo stiklo flakonas, užkimštas polimeru padengtu brombutilo gumos kamščiu ir aliuminio uždoriu su gelsvai žalsvos spalvos nuimamu polipropileno dangteliu, kuriame yra 45 mg sotatercepto.

Užpildytas švirkštas (I tipo stiklo užtaisas, užkimštas brombutilo gumos kamščiu), kuriame yra 1 ml tirpiklio.

Winrevair 60 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2 ml tūrio I tipo stiklo flakonas, užkimštas polimeru padengtu brombutilo gumos kamščiu ir aliuminio uždoriu su bordo spalvos nuimamu polipropileno dangteliu, kuriame yra 60 mg sotatercepto.

Užpildytas švirkštas (I tipo stiklo užtaisas, užkimštas brombutilo gumos kamščiu), kuriame yra 1,3 ml tirpiklio.

Winrevair milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui tiekiami toliau išvardytose pakuotėse:

- rinkiniais, kuriuose yra 1 flakonas su 45 mg miltelių, 1 užpildytas švirkštas su 1,0 ml tirpiklio, 1 dozavimo švirkštas su 0,1 ml padalomis, 1 flakono adapteris (13 mm), 1 injekcinė adata ir 4 alkoholiu suvilgyti tamponai;
- rinkiniais, kuriuose yra 2 flakonai su 45 mg miltelių, 2 užpildyti švirkštai su 1,0 ml tirpiklio, 1 dozavimo švirkštas su 0,1 ml padalomis, 2 flakono adapteriai (13 mm), 1 injekcinė adata ir 8 alkoholiu suvilgyti tamponai;
- rinkiniais, kuriuose yra 1 flakonas su 60 mg miltelių, 1 užpildytas švirkštas su 1,3 ml tirpiklio, 1 dozavimo švirkštas su 0,1 ml padalomis, 1 flakono adapteris (13 mm), 1 injekcinė adata ir 4 alkoholiu suvilgyti tamponai;
- rinkiniais, kuriuose yra 2 flakonai su 60 mg miltelių, 2 užpildyti švirkštai su 1,3 ml tirpiklio, 1 dozavimo švirkštas su 0,1 ml padalomis, 2 flakono adapteriai (13 mm), 1 injekcinė adata ir 8 alkoholiu suvilgyti tamponai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tinkamo vaistinio preparato rinkinio pasirinkimas

Jeigu pagal paciento kūno svorį reikia naudoti du 45 mg arba du 60 mg flakonus, reikia rinktis 2 flakonų rinkinį, o ne du atskirus 1 flakono rinkinius, kad nereikėtų leisti kelių injekcijų (žr. 6.5 skyrių).

Paruošimo ir suleidimo instrukcijos

Winrevair miltelius ir tirpiklį injekciniam tirpalui prieš vartojimą reikia paruošti ir suleisti vienos injekcijos būdu, atsižvelgiant į paciento kūno svorį (žr. 4.2 skyrių).

Išsamios instrukcijos, kaip atlikti visus veiksmus ruošiant ir suleidžiant šį vaistinį preparatą, pateikiamos atskiroje rinkinyje tiekiamoje Vartojimo instrukcijų brošiūroje. Paruošimo ir skyrimo instrukcijų santrauka pateikiama toliau.

Paruošimas

- Prieš pradėdant ruošti išimkite rinkinį iš šaldytuvo ir palaukite 15 minučių, kol užpildytas (-i) švirkštas (-i) ir vaistinis preparatas sušils iki kambario temperatūros.
- Patikrinkite flakoną ir įsitikinkite, kad vaistinio preparato tinkamumo laikas nepasibaigęs. Milteliai turi būti baltos ar beveik baltos spalvos ir gali atrodyti kaip vientisas ar suskilęs gabaliukas.
- Nuo flakono, kuriame yra miltelių, nuimkite dangtelį ir alkoholiu suvilgytu tamponu nuvalykite gumos kamštį.
- Pritvirtinkite flakono adapterį prie flakono.
- Apžiūrėkite užpildytą švirkštą ir įsitikinkite, kad jis nepažeistas, nėra nutękėjimų, o viduje esančiame steriliame vandenyje nėra matomų dalelių.

- Nulaužkite užpildyto švirkšto dangtelį ir švirkštą prijunkite prie flakono adapterio.
- Suleiskite visą sterilų vandenį iš prijungto švirkšto į flakoną, kuriame yra miltelių:
 - kartu su 45 mg flakonu tiekiamame užpildytame švirkšte yra 1,0 ml sterilaus vandens;
 - kartu su 60 mg flakonu tiekiamame užpildytame švirkšte yra 1,3 ml sterilaus vandens.
 Po paruošimo iš 45 mg flakono gaunama iki 0,9 ml tūrio vaistinio preparato dozė, o iš 60 mg flakono gaunama iki 1,2 ml tūrio vaistinio preparato dozė. Galutinė paruošto vaistinio preparato koncentracija yra 50 mg/ml.
- Švelniai pasukite flakoną, kad milteliai ištirtų. Negalima purtyti ar stipriai plakti.
- Padėkite flakoną ir palaikykite iki 3 minučių, kad išnyktų burbuliukai.
- Apžiūrėkite paruoštą tirpalą. Tinkamai paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ar opalescuojantis bei bespalvis ar rusvai gelsvas, o jame neturi būti gniužulėlių ar miltelių.
- Atsukite švirkštą nuo flakono adapterio ir tuščią švirkštą išmeskite.
- Jeigu vartojimui buvo paskirtas 2 flakonų rinkinys, pakartokite visus šiame skyriuje nurodytus veiksmus, kad paruoštumėte antrąjį flakoną.
- Paruoštą tirpalą suvartokite kaip galima greičiau, tačiau ne vėliau kaip per 4 valandas nuo paruošimo.

Dozavimo švirkšto paruošimas

- Prieš pradėdami ruošti dozavimo švirkštą, apžiūrėkite paruoštą tirpalą. Šis tirpalas turi būti skaidrus ar opalescuojantis bei bespalvis ar rusvai gelsvas, o jame neturi būti gniužulėlių ar miltelių.
- Nuvalykite flakono adapterį alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Iš pakuotės paimkite dozavimo švirkštą ir pritvirtinkite jį prie flakono adapterio.
- Švirkštą ir flakoną apverskite dugnu aukštyn ir į švirkštą įtraukite reikiamą injekcinio tirpalo tūrį, atsižvelgiant į paciento kūno svorį.
 - Jeigu reikiamai dozei pasiekti prireiks naudoti du flakonus, iš pirmojo flakono įtraukite visą jo turinį ir lėtai suleiskite visą turinį į antrąjį flakoną, kad būtų paruošta tiksli vaistinio preparato dozė.
 - Švirkštą ir flakoną apverskite dugnu aukštyn ir į švirkštą įtraukite reikiamą vaistinio preparato kiekį.
- Prireikus įstumkite švirkšto stūmoklį, kad iš švirkšto pašalintumėte vaistinio preparato perteklių arba orą.
- Nuo flakono adapterio atsukite švirkštą ir pritvirtinkite prie jo adatą.

Suleidimas

Winrevair reikia suleisti vienos poodinės injekcijos būdu.

- Pasirinkite injekcijos vietą pilvo (bent 5 cm atstumu nuo bambos), viršutinėje šlaunies arba žasto srityse ir nuvalykite ją alkoholiu suvilgytu tamponu. Kiekvienai injekcijai suleisti pasirinkite vis naują vietą ir įsitikinkite, kad ji neskausminga, joje nėra randų ar kraujosruvų.
 - Jeigu vaistinio preparato leis pats pacientas ar leis jo globėjas, apmokykite juos suleisti tik į pilvo ar viršutinę šlaunies sritis (žr. brošiūrą „Vartojimo instrukcijos“).
- Suleiskite vaistinio preparato po oda.
- Tuščią švirkštą išmeskite. Švirkšto negalima naudoti pakartotinai.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Instrukcijos dėl biologinių vaistinių preparatų atsekamumo pateikiamos 4.4 skyriuje.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1850/001

EU/1/24/1850/002

EU/1/24/1850/003

EU/1/24/1850/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. rugpjūčio 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Winrevair 45 mg milteliai injekciniam tirpalui

Winrevair 60 mg milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Winrevair 45 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 45 mg sotatercepto. Po paruošimo kiekviename tirpalo mililitre yra 50 mg sotatercepto (*sotaterceptum*).

Winrevair 60 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 60 mg sotatercepto. Po paruošimo kiekviename tirpalo mililitre yra 50 mg sotatercepto (*sotaterceptum*).

Sotaterceptas yra rekombinantinis homodimerinis sulietasis baltymas, kurį sudaro IIA tipo žmogaus aktivino receptoriaus (ActRIIA) ekstraląstelinė sritis, sujungta su žmogaus IgG1 Fc sritimi, ir kuris pagamintas rekombinantinės DNR technologijos būdu kininių žiurkėnukų kiaušidžių ląstelėse.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai).

Balti ar beveik balti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Winrevair derinant su kitais plaučių arterinės hipertenzijos (PAH) gydymo metodais skirtas PAH gydymui suaugusiems pacientams, kuriems nustatyta II, III ar IV funkcinė klasė (FK) pagal PSO (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Winrevair turi pradėti ir stebėti tik gydytojas, turintis PAH diagnozės nustatymo ir gydymo patirties.

Dozavimas

Winrevair suleidžiamas kartą kas 3 savaites vienos poodinės injekcijos būdu, atsižvelgiant į paciento kūno svorį.

Rekomenduojama pradinė dozė

Prieš paskiriant pirmąją dozę reikia nustatyti hemoglobino (Hgb) koncentraciją ir trombocitų skaičių (žr. 4.4 skyrių). Draudžiama pradėti gydymą, jei trombocitų skaičius nuolat yra $< 50 \times 10^9/l$ (žr. 4.3 skyrių).

Gydymas pradedamas suleidžiant vieną 0,3 mg/kg dozę (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Injekcijos tūris, norint suleisti 0,3 mg/kg dozę

Paciento kūno svorio ribos (kg)	Injekcijos tūris (ml)*	Pakuotės tipas
30,0 – 40,8	0,2	Pakuotė, kurioje yra 1 x 45 mg flakonas
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	Pakuotė, kurioje yra 1 x 60 mg flakonas
157,5 – 174,1	1,0	
174,2 – 180,0	1,1	

* Paruošto tirpalo koncentracija yra 50 mg/ml (žr. 6.6 skyrių).

Rekomenduojama tikslinė dozė

Patvirtinus priimtinas Hgb koncentracijos ir trombocitų skaičiaus rodmenis bei praėjus trimis savaitėms po vienos pradinės 0,3 mg/kg dozės suleidimo, dozę reikia padidinti iki rekomenduojamos tikslinės 0,7 mg/kg dozės (žr. 4.2 skyriaus poskyrį „Dozės koregavimas dėl padidėjusios hemoglobino koncentracijos ar sumažėjusio trombocitų skaičiaus“). Gydymą reikia tęsti leidžiant 0,7 mg/kg dozę kas 3 savaites, nebent reikia koreguoti dozę.

2 lentelė. Injekcijos tūris, norint suleisti 0,7 mg/kg dozę

Paciento kūno svorio ribos (kg)	Injekcijos tūris (ml)*	Pakuotės tipas
30,0 – 31,7	0,4	Pakuotė, kurioje yra 1 x 45 mg flakonas
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	Pakuotė, kurioje yra 1 x 60 mg flakonas
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	Pakuotė, kurioje yra 2 x 45 mg flakonai
96,1 – 103,2	1,4	
103,3 – 110,3	1,5	
110,4 – 117,4	1,6	
117,5 – 124,6	1,7	
124,7 – 131,7	1,8	
131,8 – 138,9	1,9	Pakuotė, kurioje yra 2 x 60 mg flakonai
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 ir daugiau	2,4	

* Paruošto tirpalo koncentracija yra 50 mg/ml (žr. 6.6 skyrių).

Dozės koregavimas dėl padidėjusios hemoglobino koncentracijos ar sumažėjusio trombocitų skaičiaus
Reikia tirti Hgb koncentraciją ir trombocitų skaičių prieš leidžiant pirmąsias 5 dozes ar ilgiau, jei jų rodmenys nestabilūs. Vėliau Hgb koncentraciją ir trombocitų skaičių reikia tirti kas 3-6 mėnesius bei prireikus koreguoti vaistinio preparato dozę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Gydymą reikia atidėti 3 savaitėms (t. y. praleisti vieną dozę), jeigu nustatoma bet kuri iš toliau nurodytų sąlygų:

- Hgb koncentracija padidėja $> 1,24 \text{ mmol/l}$ (2 g/dl) nuo nustatytosios po ankstesnės dozės suleidimo ir viršija viršutinę normos ribą (VNR);
- Hgb koncentracija padidėja $> 2,48 \text{ mmol/l}$ (4 g/dl) nuo pradinių reikšmių;
- Hgb koncentracija padidėja $> 1,24 \text{ mmol/l}$ (2 g/dl) virš VNR;
- trombocitų skaičius sumažėja iki $< 50 \times 10^9/\text{l}$.

Prieš atnaujinant gydymą reikia vėl ištirti Hgb koncentraciją ir trombocitų skaičių.

Jeigu gydymas atidedamas daugiau kaip 9 savaites, gydymą reikia atnaujinti skiriant $0,3 \text{ mg/kg}$ dozę, o patvirtinus priimtinas Hgb koncentracijos ir trombocitų skaičiaus reikšmes vėliau dozę didinti iki $0,7 \text{ mg/kg}$.

Jeigu gydymas atidedamas daugiau kaip 9 savaites dėl to, kad trombocitų skaičius nuolat yra $< 50 \times 10^9/\text{l}$, prieš atnaujinant gydymą pacientui gydytojas turi iš naujo įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Praleista dozė

Praleidus dozę ją reikia suleisti kaip galima greičiau. Jeigu praleista dozė nebuvo suleista per 3 dienas nuo planuotos datos, reikia koreguoti tolesnį vartojimo grafiką, kad būtų išlaikyti 3 savaitių dozavimo intervalai.

Senyviems asmenims

Senyviems ≥ 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Esant sutrikusiai inkstų funkcijai, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Nepakanka duomenų apie sotatercepto vartojimą PAH sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis $[\text{aGFR}] < 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$).

Sutrikusi kepenų funkcija

Esant sutrikusiai kepenų funkcijai (A-C klasių pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), dozės koreguoti nereikia. Sotatercepto poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neištirtas (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Winrevair saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Winrevair skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą vaistinį preparatą reikia paruošti. Paruoštas vaistinis preparatas yra skaidrus ar opalescuojantis bei bespalvis ar rusvai gelsvas tirpalas.

Winrevair reikia suleisti poodinės injekcijos būdu pilvo (bent 5 cm atstumu nuo bambos), žasto ar viršutinėje šlaunies srityse. Vaistinio preparato negalima leisti tose srityse, kurios yra skausmingos ar kuriose yra randų ar kraujosruvų. Į tą pačią injekcijos vietą negalima leisti dvejų injekcijų paeiliui.

Tinkamo Winrevair ruošimo ir suleidimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą trombocitų skaičius nuolat yra $< 50 \times 10^9/l$.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Eritrocitozė

Gydymo sotaterceptu metu pacientams buvo nustatyta padidėjusios Hgb koncentracijos atvejų. Sunki eritrocitozė gali didinti tromboembolijos reiškinių ir padidėjusio klampumo sindromo riziką.

Pacientams, kuriems nustatyta eritrocitozė ir kuriems yra didesnė tromboembolijos reiškinių pasireiškimo rizika, vaistinio preparato reikia skirti atsargiai. Hgb koncentraciją reikia nustatyti prieš kiekvienos dozės suleidimą skiriant pirmąsias 5 dozes ar ilgiau, jei rodmenys yra nestabilūs, ir vėliau tirti kas 3-6 mėnesius, siekiant nustatyti, ar nereikia koreguoti dozės (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Sunki trombocitopenija

Kai kuriems sotatercepto vartojusiems pacientams buvo nustatyta sumažėjusio trombocitų skaičiaus, įskaitant sunkios trombocitopenijos (trombocitų skaičiaus $< 50 \times 10^9/l$), atvejų. Trombocitopenijos atvejų dažniau nustatyta pacientams, kuriems kartu buvo infuzuojama prostaciklino (nuo 7,7 % iki 24,5 %), lyginant su tais pacientais, kuriems prostaciklino nebuvo infuzuojama (nuo 0,0 % iki 3,7 %) (žr. 4.8 skyrių). Sunki trombocitopenija gali didinti kraujavimo reiškinių pasireiškimo riziką.

Trombocitų skaičių reikia nustatyti prieš kiekvienos dozės suleidimą skiriant pirmąsias 5 dozes ar ilgiau, jei rodmenys yra nestabilūs, ir vėliau tirti kas 3-6 mėnesius, siekiant nustatyti, ar nereikia koreguoti dozės (žr. 4.2 skyrių).

Sunkus kraujavimas

Klinikinių tyrimų metu sunkaus kraujavimo reiškinių (įskaitant kraujavimą iš virškinimo trakto, intrakranijinę hemoragiją) buvo nustatyta nuo 4,3 % iki 7,0 % sotaterceptu gydytų pacientų (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriems pasireiškė sunkių kraujavimo reiškinių, dažniau buvo skiriamas bazinis gydymas prostaciklinu ir (arba) trombų susidarymą slopinančių vaistinių preparatų, jiems buvo nustatytas sumažėjęs trombocitų skaičius arba jie buvo 65 metų ar vyresni. Pacientams reikia nurodyti visus galimus kraujavimo požymius ir simptomus. Gydytojas turi atitinkamai ištirti ir gydyti pasireiškusių kraujavimo reiškinių. Sotatercepto negalima skirti tais atvejais, jeigu pacientui pasireiškia sunkaus kraujavimo reiškinių.

Riboti klinikiniai duomenys

Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami asmenys, kuriems buvo nustatyta PAH, susijusi su žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) infekcija, portine hipertenzija, šistosomoze ar plaučių venų okliuzine liga (PVOL).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename šio vaistinio preparato paruošto tirpalo mililitre yra 0,20 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingoms moterims prieš pradedant gydymą rekomenduojama atlikti nėštumo testą. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir dar bent 4 mėnesius po paskutiniosios dozės vartojimo, jeigu gydymas nutraukiamas (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie sotatercepto vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (padidėjusį žūčių po implantacijos dažnį, sumažėjusį vaisiaus kūno svorį ir vėluojantį kaulėjimą) (žr. 5.3 skyrių).

Winrevair nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar sotatercepto ir (ar) metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti.

Žindymą reikia nutraukti gydymo metu ir dar bent 4 mėnesius nuo paskutiniosios dozės vartojimo.

Vaisingumas

Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys rodo, kad sotaterceptas gali sutrikdyti moterų ir vyrų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Sotaterceptas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai STELLAR, ZENITH ar HYPERION tyrimų metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos (nurodyti didžiausi tyrimų metu nustatyti dažniai) buvo kraujavimas iš nosies (45,3 %), galvos skausmas (26,7 %), telangiektazija (26,3 %), viduriavimas (25,6 %), padidėjusi hemoglobino koncentracija (15,1 %), trombocitopenija (15,1 %), svaigulys (14,7 %), nugaros skausmas (14 %), išbėrimas (12,3 %), kraujavimas iš virškinimo trakto (11,6 %) ir kraujavimas iš dantenų (10,5 %).

Dažniausiai nustatytos sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo trombocitopenija (< 1,2 %), kraujavimas iš nosies (< 1,2 %) ir svaigulys (< 1,2 %).

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių prireikė nutraukti vaistinio preparato vartojimą, buvo kraujavimas iš nosies ir telangiektazija.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Sotatercepto saugumo savybės buvo ištirtos III fazės placebo kontroliuotų STELLAR, ZENITH bei HYPERION tyrimų metu, į kuriuos buvo įtraukti atitinkamai 163, 86 ir 160 pacientų, sirgusių PAH ir gydytų sotaterceptu (žr. 5.1 skyrių). Gydomo sotaterceptu trukmės mediana buvo 313 parų STELLAR tyrimo metu, 434,5 paros ZENITH tyrimo metu ir 442,5 paros HYPERION tyrimo metu.

3 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vartojant sotatercepto placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu ir stebėjimo laikotarpiu po vaistinio preparato pateikimo į rinką. Šios nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis po vaistinio preparato pateikimo į rinką).

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	Šlapimo takų infekcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Trombocitopenija ^{1,2} Padidėjusi hemoglobino koncentracija ¹
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Svaigulys Galvos skausmas
Širdies sutrikimai	Dažnis nežinomas	Skysčių susikaupimas perikardo ertmėje ¹
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Kraujavimas iš nosies
	Nedažnas	Intrapulmoninis šuntas ³
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas Kraujavimas iš dantenų ⁴ Kraujavimas iš virškinimo trakto ^{4,5}
	Dažnas	Storosios žarnos angioektazija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Telangiektazija ¹ Išbėrimas
	Dažnas	Raudonė (eritema) Odos hipopigmentacija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Nugaros skausmas ⁴
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Injekcijos vietos niežėjimas
Tyrimai	Dažnas	Padidėjęs kraujospūdis ^{1,6}

¹ Žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą.

² Įskaitant trombocitopenijos ir sumažėjusio trombocitų skaičiaus atvejus.

³ Žr. poskyrį „Ilgalaikio saugumo duomenys“.

⁴ Dažnio kategorija pagrįsta ZENITH tyrimo duomenimis.

⁵ Įskaitant kraujavimo iš virškinimo trakto, kraujavimo iš viršutinės virškinimo trakto dalies, vėmimo krauju, kraujavimo iš apatinės virškinimo trakto dalies, tuštinimosi šviežiu krauju (hematochezijos), kraujavimo iš tiesiosios žarnos, melenos ir hemoraginio gastrito atvejus.

⁶ Įskaitant hipertenzijos, padidėjusio diastolinio kraujospūdžio ir padidėjusio kraujospūdžio atvejus.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjusi hemoglobino koncentracija

STELLAR tyrimo duomenimis, padidėjusi Hgb koncentracija (padidėjusios hemoglobino koncentracijos ir policitemijos atvejų) nustatyta 8,6 % sotatercepto vartojusių pacientų. Remiantis laboratorinių tyrimų rodmenimis, vidutinio sunkumo Hgb koncentracijos padidėjimo ($> 1,24 \text{ mmol/l}$ [2 g/dl] virš VNR) atvejų nustatyta 15,3 % sotatercepto vartojusių pacientų.

ZENITH tyrimo duomenimis, padidėjusi Hgb koncentracija nustatyta 15,1 % sotatercepto vartojusių pacientų. Remiantis laboratorinių tyrimų rodmenimis, vidutinio sunkumo Hgb koncentracijos padidėjimo atvejų nustatyta 7,1 % sotatercepto vartojusių pacientų.

HYPERION tyrimo duomenimis, padidėjusi Hgb koncentracija nustatyta 11,3 % sotatercepto vartojusių pacientų. Remiantis laboratorinių tyrimų rodmenimis, vidutinio sunkumo Hgb koncentracijos padidėjimo atvejų nustatyta 5,7 % sotatercepto vartojusių pacientų.

Padidėjusi Hgb koncentracija buvo suvaldyta koreguojant vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Trombocitopenija

STELLAR tyrimo duomenimis, trombocitopenijos (trombocitopenijos ir sumažėjusio trombocitų skaičiaus) atvejų nustatyta 10,4 % sotatercepto vartojusių pacientų. Sunkus trombocitų skaičiaus sumažėjimas $< 50 \times 10^9/l$ pasireiškė 3,1 % sotatercepto vartojusių pacientų. Trombocitopenijos atvejų dažniau nustatyta pacientams, kuriems kartu buvo infuzuojama prostaciklino (21,5 %), lyginant su tais pacientais, kuriems prostaciklino nebuvo infuzuojama (3,1 %).

ZENITH tyrimo duomenimis, trombocitopenijos atvejų nustatyta 15,1 % sotatercepto vartojusių pacientų. Sunkus trombocitų skaičiaus sumažėjimas $< 50 \times 10^9/l$ pasireiškė 6,0 % sotatercepto vartojusių pacientų. Trombocitopenijos atvejų nustatyta tik tiems pacientams, kuriems kartu buvo infuzuojama prostaciklino (24,5 %).

HYPERION tyrimo duomenimis, trombocitopenijos atvejų nustatyta 4,4 % sotatercepto vartojusių pacientų. Sunkaus trombocitų skaičiaus sumažėjimo $< 50 \times 10^9/l$ atvejų sotatercepto vartojusiems pacientams nustatyta nebuvo. Trombocitopenijos atvejų dažniau nustatyta pacientams, kuriems kartu buvo infuzuojama prostaciklino (7,7 %), lyginant su tais pacientais, kuriems prostaciklino nebuvo infuzuojama (3,7 %).

Trombocitopenija buvo suvaldyta koreguojant vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Telangiektazija

STELLAR tyrimo duomenimis, telangiektazijos atvejų nustatyta 16,6 % sotatercepto vartojusių pacientų. Laiko iki nepageidaujamo reiškinių pasireiškimo pradžios mediana buvo 18,6 savaitės. Dėl telangiektazijos pasireiškimo gydymas buvo nutrauktas 1 % sotatercepto vartojusių pacientų.

ZENITH tyrimo duomenimis, telangiektazijos atvejų nustatyta 25,6 % sotatercepto vartojusių pacientų. Laiko iki nepageidaujamo reiškinių pasireiškimo pradžios mediana buvo 12,8 savaitės. Dėl telangiektazijos pasireiškimo gydymas nebuvo nutrauktas nė vienam sotatercepto vartojusiam pacientui.

HYPERION tyrimo duomenimis, telangiektazijos atvejų nustatyta 26,3 % sotatercepto vartojusių pacientų. Laiko iki nepageidaujamo reiškinių pasireiškimo pradžios mediana buvo 19,6 savaitės. Dėl telangiektazijos pasireiškimo gydymas buvo nutrauktas 0,6 % sotatercepto vartojusių pacientų.

Padidėjęs kraujospūdis

STELLAR tyrimo duomenimis, padidėjusio kraujospūdžio atvejų nustatyta 4,3 % sotatercepto vartojusių pacientų. Sotatercepto vartojusių pacientų grupėje po 24 savaičių sistolinis kraujospūdis nuo pradinių reikšmių padidėjo vidutiniškai 2,2 mmHg, o diastolinis kraujospūdis padidėjo vidutiniškai 4,9 mmHg.

ZENITH tyrimo duomenimis, padidėjusio kraujospūdžio atvejų nustatyta 2,3 % sotatercepto vartojusių pacientų. Sotatercepto vartojusių pacientų grupėje po 24 savaičių sistolinis kraujospūdis nuo pradinių reikšmių padidėjo vidutiniškai 3,1 mmHg, o diastolinis kraujospūdis padidėjo vidutiniškai 5,1 mmHg.

HYPERION tyrimo duomenimis, padidėjusio kraujospūdžio atvejų nustatyta 6,9 % sotatercepto vartojusių pacientų. Sotatercepto vartojusių pacientų grupėje po 24 savaičių sistolinis kraujospūdis nuo pradinių reikšmių padidėjo vidutiniškai 3,6 mmHg, o diastolinis kraujospūdis padidėjo vidutiniškai 4,5 mmHg.

Skysčių susikaupimas perikardo ertmėje

Buvo gauta pranešimų apie sotatercepto vartojusiems pacientams nustatytus naujus ar pablogėjusius skysčių susikaupimo perikardo ertmėje atvejus (įskaitant širdies tamponadą), nepaisant pagerėjusios ar stabilios PAH hemodinamikos. Dauguma atvejų buvo nustatyta pacientams, sergantiems PAH, susijusia su jungiamojo audinio liga, anksčiau jau buvusi skysčių susikaupimu perikardo ertmėje arba abiem veiksniais; dauguma pacientų taip pat vartojo prostaciklino analogų.

Senyviems pacientams

Nebuvo nustatyta saugumo savybių skirtumų tarp < 65 metų ir ≥ 65 metų pacientų pogrupių, išskyrus kraujavimo atvejų pasireiškimą (apibendrintą kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reiškinių grupę).

STELLAR tyrimo duomenimis, kraujavimo atvejų dažniau nustatyta senyvų sotatercepto vartojusių pacientų pogrupyje (52 %, lyginant su 31,9 % dažniu < 65 metų pacientams); tačiau nė vieno specifinio kraujavimo reiškinio atveju nebuvo pastebėta disbalanso tarp amžiaus grupių. Sunkaus kraujavimo atvejų pasireiškė 3,6 % sotatercepto vartojusių < 65 metų pacientų ir 8,0 % ≥ 65 metų pacientų.

ZENITH tyrimo duomenimis, kraujavimo atvejų dažniau nustatyta senyvų sotatercepto vartojusių pacientų pogrupyje (73,3 %, lyginant su 60,7 % dažniu < 65 metų pacientams). Sunkaus kraujavimo atvejų pasireiškė 3,6 % sotatercepto vartojusių < 65 metų pacientų ir 13,3 % ≥ 65 metų pacientų.

HYPERION tyrimo duomenimis, kraujavimo atvejų dažniau nustatyta senyvų sotatercepto vartojusių pacientų pogrupyje (55,9 %, lyginant su 38 % dažniu < 65 metų pacientams). Sunkaus kraujavimo atvejų pasireiškė 2,2 % sotatercepto vartojusių < 65 metų pacientų ir 13,2 % ≥ 65 metų pacientų.

Ilgalaikio saugumo duomenys

Apibendrinti ilgalaikio saugumo duomenys išanalizuoti iš 431 paciento duomenų; šie pacientai dalyvavo II fazės ir III fazės klinikiniuose tyrimuose (PULSAR, SPECTRA ir STELLAR). Dauguma šių pacientų toliau tęsė dalyvavimą SOTERIA tyrime, t. y. tebesitęsiančiame, atvirajame stebėjimo tyrime, kurio metu vertinami ilgalaikis sotatercepto saugumas ir veiksmingumas. Vidutinė ekspozicijos trukmė buvo 173 savaitės, o ilgiausia ekspozicijos trukmė buvo 355 savaitės. Saugumo savybių pobūdis iš esmės buvo panašus į nustatytą pagrindžiamojo STELLAR tyrimo metu. Tiriamiesiems asmenims, kuriems, nepaisant pagerėjusių PAH hemodinamikos rodmenų, pablogėjo hipoksemija, buvo pranešta apie intrapulmoninio šunto iš dešinės pusės į kairę atvejus.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

I fazės tyrimo su sveikais savanoriais metu vienam asmeniui, kuriam buvo paskirta 1 mg/kg sotatercepto dozė, nustatyta padidėjusi Hgb koncentracija, susijusi su simptomine hipertenzija, kuri palengvėjo atlikus flebotomiją.

Perdozavimo PAH sergantiems pacientams atveju reikia atidžiai stebėti dėl galimo Hgb koncentracijos ir kraujospūdžio padidėjimo, ir prireikus – taikyti palaikomąsias priemones (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Sotaterceptas nėra pašalinamas atliekant hemodializę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo hipertenzijos, vaistiniai preparatai nuo plaučių arterinės hipertenzijos, ATC kodas – C02KX06.

Veikimo mechanizmas

Sotaterceptas yra aktivino signalų perdavimo inhibitorius, kuris su dideliu selektyvumu jungiasi prie Aktivino-A. Pastarasis yra dimerinis glikoproteinas, kuris priklauso transformuojančio augimo faktoriaus- β (angl. *Transforming growth factor- β , TGF- β*) ligandų grupei. Aktivinas-A jungiasi prie IIA tipo aktivino receptoriaus (ActRIIA), kuris reguliuoja svarbiausius uždegimo, ląstelių proliferacijos, apoptozės ir audinių homeostazės signalus.

Nustatyta, kad PAH sergantiems pacientams padidėja aktivino-A kiekis. Aktivino jungimasis prie ActRIIA skatina proliferacijos procesus, kai kartu susilpnėja antiproliferacinio II tipo kaulų morfogenetinio proteino receptoriaus (angl. *Bone morphogenetic protein receptor type II, BMPRII*) signalų perdavimo mechanizmas. ActRIIA-BMPRII signalų perdavimo disbalansas svarbus PAH vystymuisi, kadangi lemia kraujagyslių sienelių hiperproliferaciją, sukeliančią patologinį plaučių arterijų sienelių remodeliavimąsi, arterijų spindžio susiaurėjimą, plaučių kraujagyslių rezistentiškumo padidėjimą bei tokiu būdu lemia padidėjusį plaučių arterijų spaudimą ir dešiniojo širdies skilvelio disfunkciją.

Sotaterceptą sudaro rekombinantinis homodimerinis IIA tipo aktivino receptoriaus-Fc (ActRIIA-Fc) sulietasis baltymas, kuris veikia kaip ligando „gaudyklė“, sujungia perteklinius Aktiviną-A ir kitus ActRIIA ligandus bei tokiu būdu slopina aktivino signalų perdavimo mechanizmus. Taigi, sotaterceptas atstato balansą tarp proproliferacinių (ActRIIA/Smad2/3 reguliuojamų) ir antiproliferacinių (BMPRII/Smad1/5/8 reguliuojamų) signalų bei moduliuoja kraujagyslių proliferaciją.

Farmakodinaminis poveikis

II fazės klinikinio tyrimo (PULSAR) metu buvo vertinamas plaučių kraujagyslių rezistentiškumas (PKR) PAH sergantiems pacientams, praėjus 24 savaitėms nuo gydymo sotaterceptu pradžios. PKR sumažėjimas nuo pradinių reikšmių buvo reikšmingai didesnis 0,7 mg/kg ir 0,3 mg/kg sotatercepto dozes vartojusiųjų grupėse, lyginant su placebo grupe. Pagal placebo poveikį koreguotas vidutinis mažiausiųjų kvadratų reikšmių skirtumas nuo pradinių reikšmių buvo -269,4 dinos*sek./cm⁵ (95 % PI: -365,8; -173,0) 0,7 mg/kg sotatercepto dozę vartojusiųjų grupėje ir -151,1 dinos*sek./cm⁵ (95 % PI: -249,6; -52,6) 0,3 mg/kg sotatercepto dozę vartojusiųjų grupėje.

Žiurkių PAH modelių duomenimis, sotatercepto analogas sumažino prouždegiminių žymenų ekspresiją plaučių arterijų sienelėje, sumažino leukocitų sankaupą, slopino endotelio ir lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją bei skatino patologinio kraujagyslių tinklo apoptozę. Šie ląstelių pokyčiai buvo susiję su pastebėtomis plonesnėmis kraujagyslių sienelėmis, grįžtamuoju arterijų ir dešiniojo širdies skilvelio remodeliavimu bei pagerėjusia hemodinamika.

Imunogeniškumas

Antikūnų prieš vaistinį preparatą buvo nustatyta 27 % pacientų STELLAR tyrimo metu, 43 % pacientų ZENITH tyrimo metu ir 40 % pacientų HYPERION tyrimo metu. Nebuvo pastebėta susidariusių antikūnų įtakos vaistinio preparato farmakokinetikai, veiksmingumui ar saugumui.

STELLAR

Sotatercepto veiksmingumas buvo įvertintas PAH sirgusiems suaugusiems pacientams pagrindinio (pagrindinio) STELLAR tyrimo metu. STELLAR tyrimas buvo dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas, daugiacentris, lygiagrečių grupių klinikinis tyrimas, į kurį buvo įtraukti 323 pacientai, sirgę PAH (II arba III funkcinės klasės pagal PSO). Pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1 ir jiems buvo paskirta sotatercepto (pradinė 0,3 mg/kg dozė, vėliau didinta iki tikslinės 0,7 mg/kg dozės) (n = 163) arba placebo (n = 160), kurių buvo leidžiama po oda kartą kas 3 savaites. Pacientai toliau dalyvavo ilgalaikiame dvigubai koduoto gydymo tyrimo laikotarpyje, kurio metu jiems toliau buvo skiriamas toks pat gydymas, kol visi pacientai baigė 24 savaičių trukmės gydymo laikotarpį.

Į šį tyrimą buvo įtraukti suaugę pacientai, kurių amžiaus mediana buvo 48,0 metų (svyravimo ribos: 18-82 metai), iš kurių 16,7 % buvo ≥ 65 metų. Kūno svorio mediana buvo 68,2 kg (svyravimo ribos: 38,0-141,3 kg); 89,2 % tiriamųjų asmenų buvo baltodžiai, o 79,3 % nebuvo ispanų ar lotynų kilmės; 79,3 % pacientų buvo moteriškosios lyties. Dažniausi PAH etiologiniai tipai buvo šie: idiopatinė PAH (58,5 %), paveldima PAH (18,3 %), su jungiamojo audinio ligomis susijusi PAH (14,9 %), su nesudėtinga įgimta širdies liga, koreguota sisteminės kraujotakos ir plaučių arterijų šuntais, susijusi PAH (5 %) bei vaistų ar toksinų poveikio sukelta PAH (3,4 %). Vidutinis laikas nuo PAH diagnozės nustatymo iki tyrimo atrankos buvo 8,76 metų.

Daugeliui tiriamųjų asmenų buvo skiriamas trigubas (61,3 %) arba dvigubas (34,7 %) bazinis PAH gydymas, o daugiau kaip trečdaliui jų (39,9 %) buvo infuzuojama prostaciklino. Pacientų dalis, kurie priskirti PSO II FK, buvo 48,6 %, o priskirtųjų PSO III FK dalis buvo 51,4 %. Į STELLAR tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo diagnozuota su ŽIV infekcija susijusi PAH, su portine hipertenzija susijusi PAH, su šistosomoze susijusi PAH ir PVOL.

Pirminė (pagrindinė) veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo 6 minučių trukmės ėjimo nuotolio (angl. *6-Minute Walk Distance, 6MWD*) rodmenų pokytis nuo pradinių reikšmių iki 24-osios savaitės. Sotatercepto vartojusiųjų grupėje pagal placebo poveikį koreguoto 6MWD rodmenų pokyčio nuo pradinių reikšmių iki 24-osios savaitės mediana buvo 40,8 metro (95 % PI: 27,5; 54,1; $p < 0,001$). Pagal placebo poveikį koreguoto 6MWD pokyčio iki 24-osios savaitės mediana taip pat buvo įvertinta pacientų pogrupiuose. Nustatytas gydymo poveikis buvo panašus visuose skirtinguose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytuose pagal lytį, PAH diagnostinę grupę, bazinį gydymą tyrimo pradžioje, gydymą prostaciklino infuzijomis tyrimo pradžioje, PSO FK ir pradinį PKR.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo daugiakomponenčio pagerėjimo (DKP), PKR, N-terminalinio pro-B-tipo natriuretinio peptido (NT-proBNP), PSO FK, laiko iki mirties ar pirmojo klinikinės būklės pablogėjimo reiškinio pasireiškimo rodmenų pagerėjimas.

DKP buvo iš anksto numatyta vertinamoji baigtis, kuri įvertino pacientų, 24-ąją savaitę pasiekusių visus tris toliau nurodytus kriterijus, dalį, lyginant su pradinėmis reikšmėmis: 6MWD rodmenų pagerėjimą (padidėjimą ≥ 30 m), NT-proBNP rodmenų pagerėjimą (NT-proBNP rodmenų sumažėjimą ≥ 30 % arba < 300 ng/l NT-proBNP rodmenų išlikimą / pasiekimą) bei PSO FK pagerėjimą arba PSO II FK išlikimą.

Ligos progresavimas buvo vertinamas kaip laikas iki paciento mirties arba pirmojo klinikinės būklės pablogėjimo reiškinio pasireiškimo. Klinikinės būklės pablogėjimo reiškiniai buvo tokie: dėl būklės pablogėjimo paciento įtraukimas į plaučių ir (arba) širdies transplantacijos laukiančiųjų sąrašą, gelbstinčiojo gydymo registruotais baziniais PAH gydymo metodais paskyrimo poreikis arba prostaciklino infuzijos dozės padidinimo ≥ 10 % poreikis, prieširdžio septostomijos atlikimo poreikis, hospitalizavimas dėl PAH pablogėjimo (≥ 24 valandoms) arba PAH pasunkėjimas (PSO FK padidėjimas ir 6MWD rodmenų sumažėjimas ≥ 15 %, kai abu šie reiškiniai pasireiškė tuo pat metu ar skirtingu metu). Klinikinės būklės pablogėjimo reiškinų ir mirties duomenys buvo renkami iki kol paskutinis pacientas baigė 24-osios savaitės vizitą (iki galutinės duomenų surinkimo datos; ekspozicijos trukmės mediana 33,6 savaitės).

24-ąją savaitę 38,9 % sotatercepto vartojusių pacientų nustatytas daugiakomponentis pagerėjimas, lyginant su 10,1 % pacientų placebo grupėje ($p < 0,001$). PKR rodmens skirtumo mediana tarp sotatercepto ir placebo vartojusiųjų grupių buvo $-234,6 \text{ dinos} \cdot \text{sek./cm}^5$ (95 % PI: $-288,4$; $-180,8$; $p < 0,001$). NT-proBNP rodmens skirtumo mediana tarp sotatercepto ir placebo vartojusiųjų grupių buvo $-441,6 \text{ pg/ml}$ (95 % PI: $-573,5$; $-309,6$; $p < 0,001$). PSO FK pagerėjimas nuo pradinių reikšmių nustatytas 29 % sotatercepto vartojusių pacientų, lyginant su 13,8 % pacientų placebo grupėje ($p < 0,001$).

Skiriant gydymą sotaterceptu nustatyta 82 % sumažėjusi (RS 0,182; 95 % PI: 0,075; 0,441; $p < 0,001$) mirties ar klinikinės būklės pablogėjimo reiškinį pasireiškimo rizika, lyginant su placebo grupe (žr. 4 lentelę). Gydymo sotaterceptu poveikis, lyginant su placebo poveikiu, prasidėjo nuo 10-osios savaitės ir tęsėsi visu tyrimo laikotarpiu.

4 lentelė. Mirties ar klinikinės būklės pablogėjimo reiškiniai STELLAR tyrimo duomenimis

	Sotaterceptas (N = 163)	Placebas (N = 160)
Bendrasis tiriamųjų asmenų, kurie mirė ar patyrė bent vieną klinikinės būklės pablogėjimo reiškinį, skaičius, n (%)	7 (4,3)	29 (18,1)
Mirties arba pirmojo klinikinės būklės pablogėjimo reiškinio pasireiškimo vertinimas*, n (%)		
Mirtis	2 (1,2)	6 (3,8)
Dėl būklės pablogėjimo paciento įtraukimas į plaučių ir (arba) širdies transplantacijos laukiančiųjų sąrašą	1 (0,6)	1 (0,6)
Prieširdžio septostomijos atlikimo poreikis	0 (0,0)	0 (0,0)
Hospitalizavimas dėl PAH pablogėjimo (≥ 24 val.)	0 (0,0)	8 (5,0)
PAH pasunkėjimas†	4 (2,5)	15 (9,4)

* Tiriamajam asmeniui galėjo būti nustatyti daugiau nei vienas įvertinimai kaip pirmasis jo klinikinės būklės pablogėjimo reiškinys. Placebo grupėje buvo 2 tiriamieji asmenys, kuriems buvo nustatyti daugiau nei vienas įvertinimai kaip pirmieji jų klinikinės būklės pablogėjimo reiškiniai, tuo tarpu sotatercepto vartojusiųjų grupėje tokių asmenų nebuvo. Į šią analizę nebuvo įtrauktas komponentas „gelbstinčiojo gydymo registruotais baziniais PAH gydymo metodais paskyrimo poreikis arba prostaciklino infuzijos dozės padidinimo 10 % ar daugiau poreikis“.

† PAH pasunkėjimas apibrėžiamas kaip abiejų toliau nurodytų reiškinų pasireiškimas bet kuriuo metu (net jei jie prasidėjo skirtingu metu) ir lyginant su jų pradinėmis reikšmėmis: (a) PSO Funkcinės klasės pasunkėjimas (iš II į III, iš III į IV, iš IV į V ir kt.); ir (b) 6MWD rodmens sumažėjimas ≥ 15 % (patvirtintas atlikus du 6MWD tyrimus su mažiausiai 4 valandų pertrauka, tačiau praėjus ne daugiau kaip 1 savaitę).

N – tiriamųjų asmenų skaičius visos analizės (angl. *Full Analysis Set, FAS*) populiacijoje; n – tiriamųjų asmenų skaičius atitinkamoje kategorijoje. Procentinė dalis apskaičiuota kaip $(n/N) \cdot 100$.

ZENITH

Sotatercepto veiksmingumas ZENITH tyrimo metu buvo įvertintas suaugusiems pacientams, kurie sirgo PAH (III arba IV funkcinės klasės pagal PSO) ir kuriems buvo didelė mirtingumo rizika. ZENITH tyrimas buvo dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas, daugiacentris, lygiagrečių grupių klinikinis tyrimas, į kurį buvo įtraukti 172 pacientai. Šie pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1 ir jiems buvo paskirta sotatercepto (pradinė 0,3 mg/kg dozė, vėliau didinta iki tikslinės 0,7 mg/kg dozės) ($n = 86$) arba placebo ($n = 86$), kurių buvo leidžiama po oda kartą kas 3 savaites. Pacientai, kuriems nebuvo nustatyta pirminės (pagrindinės) sudėtinės vertinamosios baigties reiškinio, toliau dalyvavo dvigubai koduotame, placebo kontroliuotame tyrimo etape, tuo tarpu tie pacientai, kurie buvo hospitalizuoti ≥ 24 valandoms dėl su PAH pablogėjimu susijusių priežasčių, galėjo dalyvauti atvirajame ilgalaikiame stebėjimo tyrimo SOTERIA.

ZENITH tyrime dalyvavusių suaugusių tiriamųjų amžiaus mediana buvo 57,5 metų (intervalas: 18-75 metai), iš kurių 29,1 % buvo ≥ 65 metų; 86,6 % tiriamųjų asmenų buvo baltaodžiai, o 87,8 % nebuvo ispanų ar lotynų kilmės; 76,7 % tiriamųjų buvo moteriškosios lyties. Tirti PAH etiologiniai tipai buvo šie: idiopatinė PAH (50,0 %), su jungiamojo audinio ligomis susijusi PAH (27,9 %), paveldima PAH (10,5 %), vaistų ar toksinų poveikio sukelta PAH (6,4 %) bei su įgimtais koreguotais

šuntais susijusi PAH (5,2 %). Vidutinis laikas nuo PAH diagnozės nustatymo iki tyrimo atrankos buvo 7,68 metų. Tiriamiesiems asmenims buvo skiriamas trigubas (72,1 %) arba dvigubas (27,9 %) bazinis PAH gydymas, o 59,3 % pacientų buvo infuzuojama prostaciklino. Pacientų dalis, kurie priskirti PSO III FK, buvo 74,4 %, o priskirtųjų PSO IV FK dalis buvo 25,6 %. Pagal *REVEAL Lite 2* skalę nustatyti rizikos balai buvo tokie: < 9 balų 2,3 % tiriamųjų asmenų, 9-10 balų 67,4 % tiriamųjų asmenų ir ≥ 11 balų 30,2 % tiriamųjų asmenų. Į ZENITH tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo diagnozuota su ŽIV infekcija susijusi PAH, su portine hipertenzija susijusi PAH, PVOL ar plaučių kapiliarų hemangiomatozė arba buvo akivaizdūs kapiliarų ir (ar) venų pažeidimo požymiai.

Pirminė (pagrindinė) veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo reiškinio, t. y. mirties dėl bet kokios priežasties, plaučių transplantacijos arba hospitalizacijos ≥ 24 valandoms dėl su PAH pablogėjimu susijusių priežasčių, pasireiškimo. Gydant sotaterceptu nustatytas 76 % sumažėjęs (RS: 0,24; 95 % PI: 0,13; 0,43; $p < 0,0001$) pirmojo pirminės sudėtinės vertinamosios baigties reiškinio pasireiškimo dažnis (žr. 5 lentelę). Duomenų analizės metu nustatyta, kad mažesnei daliai sotatercepto vartojusių pacientų (15 tiriamųjų asmenų [17,4 %]), lyginant su placebo grupe (47 tiriamiesiems asmenims [54,7 %]), pasireiškė pirminės sudėtinės vertinamosios baigties reiškinys.

Laiko iki pirmojo reiškinio pasireiškimo mediana placebo grupėje buvo 9,6 mėnesio (95 % PI: 6,2; 14,8). *Kaplan-Meier* kreivės pradėjo skirtis maždaug 5-ąją savaitę, o vėlesniu tyrimo laikotarpiu ši skirtis tik didėjo (žr. 1 pav.). Gydymo poveikis buvo nuoseklus skirtinguose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytuose pagal amžių, lytį, PAH tipą (su jungiamojo audinio ligomis susijusi PAH, lyginant su šių ligų nesukelta PAH), PSO FK, dvigubą bazinį gydymą tyrimo pradžioje (lyginant su trigubu gydymu), gydymą prostaciklino infuzijomis tyrimo pradžioje, pradinį PKR ir pradinį aGFG.

5 lentelė. Pirminės vertinamosios baigties reiškiniai ZENITH tyrimo duomenimis

	Sotaterceptas (N = 86) n (%)	Placebas (N = 86) n (%)	Rizikos santykis (95 % PI) p reikšmė^a
Tiriamųjų asmenų skaičius (%), kuriems nustatytas ≥ 1 pirminės vertinamosios baigties reiškinys ZENITH tyrimo metu ar jam pasibaigus	15 (17,4)	47 (54,7)	0,24 (0,13, 0,43) < 0,0001
Pirmasis pirminės sudėtinės vertinamosios baigties reiškinys, pagal šiuos reiškinius ^b			
Mirtis dėl bet kokios priežasties ^c	6 (7,0)	3 (3,5)	
Plaučių transplantacija	1 (1,2)	1 (1,2)	
Hospitalizacija ≥ 24 valandoms dėl PAH pablogėjimo	8 (9,3)	43 (50,0)	
Tiriamieji asmenys, kuriems nustatytas bet kuris sudėtinės vertinamosios baigties reiškinys ^d			
Mirtis dėl bet kokios priežasties ^{c,e}	7 (8,1)	13 (15,1)	
Plaučių transplantacija	1 (1,2)	6 (7,0)	
Hospitalizacija ≥ 24 valandoms dėl PAH pablogėjimo	8 (9,3)	43 (50,0)	

^a Pirminės sudėtinės vertinamosios baigties analizė apima pirmąjį patvirtintą sergamumo – mirtingumo atvejo pasireiškimą iki duomenų analizės datos. Įtraukti visi mirties atvejai iki duomenų analizės datos, nepriklausomai nuo sprendimo ir nuo to, ar jie įvyko ZENITH tyrimo metu, ar jam pasibaigus.

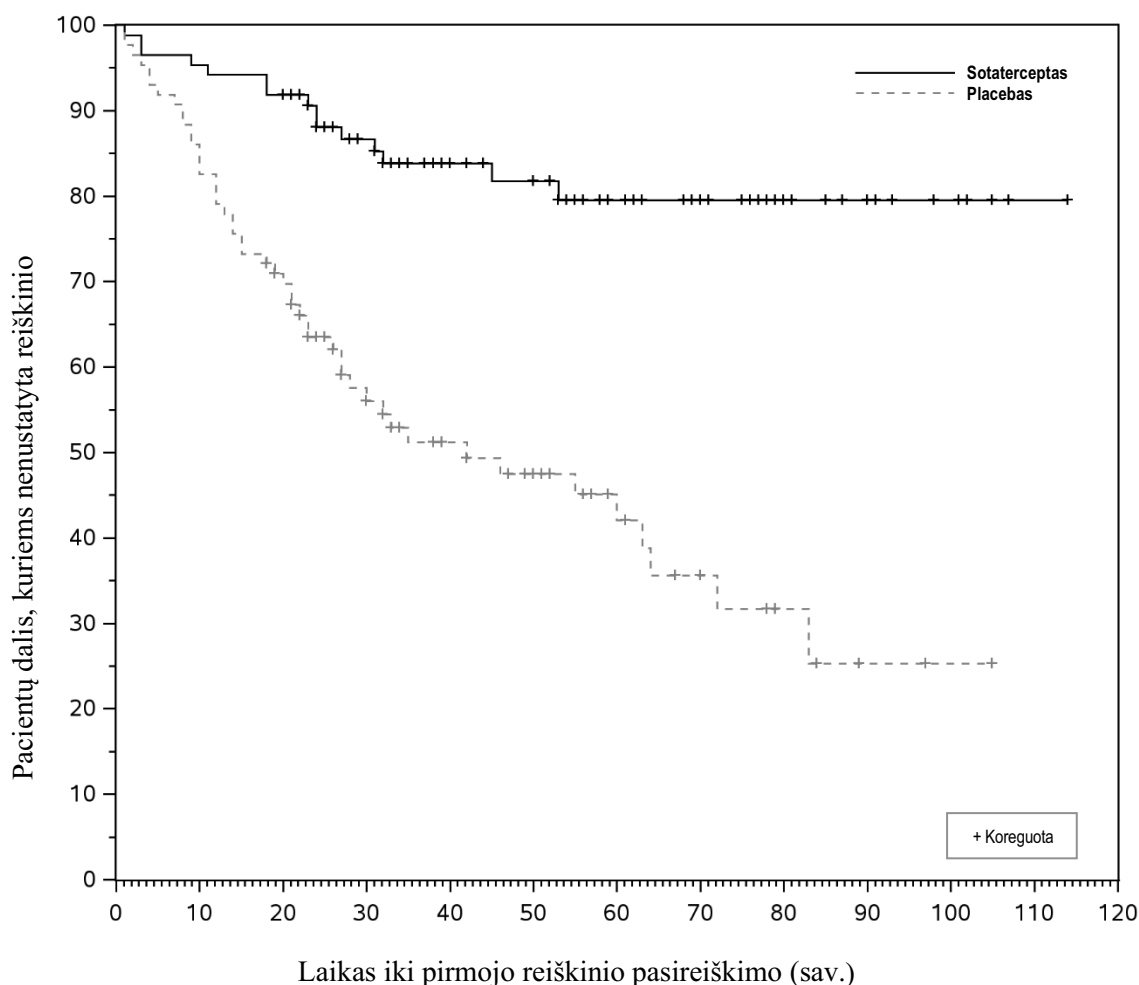
^b Tiriamieji asmenys, kuriems pasireiškė > 1 iš sudėtinių reiškinų, skaičiuojami tik pagal pirmąjį pasireiškusį reiškinį.

^c Įtraukiamos visos mirtys, nustatytos iki duomenų analizės datos, išskyrus tas, kurios nustatytos po plaučių transplantacijos arba po įtraukimo į SOTERIA tyrimą.

^d Nurodo kiekvieną sudėtinės pirminės vertinamosios baigties reiškinį kaip savarankišką išeitį. Tiriamasis asmuo įtraukiamas į kelias eilutes, jeigu jam nustatyta keletas reiškinų, atitinkančių pirminės vertinamosios baigties apibrėžimą.

^e Atitinka pirmąjį iš ZENITH tyrimo antrinių vertinamųjų baigčių.

1 pav. Laiko iki pirmojo reiškinio, t. y. mirties dėl bet kokios priežasties, plaučių transplantacijos arba hospitalizacijos ≥ 24 valandoms dėl su PAH pablogėjimu susijusių priežasčių, pasireiškimo ZENITH tyrimo metu Kaplan-Meier kreivės



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

n – tiriamųjų asmenų, kuriems yra rizika, skaičius

Remiantis pirminės vertinamosios baigties analizės rezultatais, po tarpinės analizės tyrimas buvo nutrauktas nustačius palankius veiksmingumo duomenis. Pirminės duomenų analizės metu laikantis hierarchinės testavimo strategijos, buvo analizuojama pirmoji iš antrinių vertinamųjų baigčių, t. y. bendrasis išgyvenamumas (BI), apimant visas mirtis, pasireiškusias iki duomenų analizės datos, išskyrus tas, kurios nustatytos po plaučių transplantacijos arba po įtraukimo į ilgalaikį stebėjimo tyrimą (žr. 5 lentelę). BI RS taškinis įvertis buvo palankesnis sotatercepto vartojusiųjų grupei nei placebo grupei (RS: 0,42; 95 % PI: 0,17; 1,07; $p = 0,0313$), tačiau statistinio patikimumo riba tarpinėje analizėje ($p < 0,0021$) nebuvo pasiekta.

Kitos antrinės vertinamosios baigtys buvo šios: išgyvenamumo be transplantacijos pagerėjimas, NT-proBNP, vidutinis plaučių arterijos spaudimas (PAS), PKR, 6MWD rodmuo, širdies išstūmimo tūris ir PSO FK.

Išgyvenamumo be transplantacijos taškinis įvertis buvo palankesnis sotatercepto vartojusiųjų grupei nei placebo grupei (RS: 0,34; 95 % PI: 0,15; 0,78). 24-ąją savaitę nustatyta NT-proBNP rodmens skirtumo mediana tarp sotatercepto ir placebo vartojusiųjų grupių buvo -2 339,1 pg/ml (95 % PI: nuo -3 378,7 iki -1 299,4). Vidutinio PAS skirtumo mediana tarp sotatercepto ir placebo vartojusiųjų grupių buvo -21,2 mm Hg (95 % PI: nuo -27,8 iki -14,6). PKR rodmens skirtumo mediana tarp sotatercepto ir placebo vartojusiųjų grupių buvo -339,6 dinos*sek./cm⁵ (95 % PI: nuo -511,1 iki -168,1). 6MWD rodmens skirtumo mediana tarp sotatercepto ir placebo vartojusiųjų grupių buvo

63,0 m (95 % PI: nuo 23,2 iki 102,7). Širdies išstūmimo tūrio skirtumo mediana tarp sotatercepto ir placebo vartojusiųjų grupių buvo 0,5 l/min. (95 % PI: nuo -0,2 iki 1,2). PSO FK pagerėjimas nuo pradinės būklės nustatytas 55,8 % sotatercepto vartojusių pacientų, lyginant su 27,9 % pacientų placebo grupėje.

HYPERION

Sotatercepto veiksmingumas HYPERION tyrimo metu buvo įvertintas suaugusiems pacientams, kuriems buvo naujai diagnozuota PAH (II arba III funkcinės klasės pagal PSO, o diagnozė nustatyta per paskutiniuosius 12 mėnesių iki atrankos) ir kuriems buvo vidutinė arba didelė ligos progresavimo rizika. HYPERION tyrimas buvo tarptautinis, dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas klinikinis tyrimas, kurio metu 320 pacientų atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1 ir jiems buvo paskirta sotatercepto (pradinė 0,3 mg/kg dozė, vėliau didinta iki tikslinės 0,7 mg/kg dozės) (n = 160) arba placebo (n = 160), kurių buvo leidžiama po oda vieną kartą kas 3 savaites. HYPERION tyrimas buvo nutrauktas anksčiau laiko, remiantis teigiamais tarpinės ZENITH tyrimo duomenų analizės rezultatais bei peržiūrėjus visus sotatercepto klinikinių tyrimų programos duomenis.

HYPERION tyrime dalyvavusių suaugusių tiriamųjų amžiaus mediana buvo 60,0 metų (intervalas: 18-88 metai), iš kurių 40,6 % buvo ≥ 65 metų; 86,3 % tiriamųjų asmenų buvo baltaodžiai, o 76,6 % nebuvo ispanų ar lotynų kilmės; 72,5 % tiriamųjų buvo moteriškosios lyties. Tirti PAH etiologiniai tipai buvo šie: idiopatinė PAH (59,4 %), su jungiamojo audinio ligomis susijusi PAH (30,3 %), paveldima PAH (5,9 %), vaistinių preparatų ar toksinų poveikio sukelta PAH (2,5 %) bei PAH, susijusi su paprasta įgimta širdies liga, kai pašalinti sisteminės ir plaučių kraujotakos šuntai (pasireiškusi per mažiausiai 1 metus nuo šunto pašalinimo (1,9 %)). Vidutinis laikas nuo PAH diagnozės nustatymo buvo 0,7 metų. Visiems tiriamiesiems asmenims buvo skiriamas dvigubas (72,2 %) arba trigubas (27,8 %) bazinis PAH gydymas, o 16,6 % pacientų buvo infuzuojama prostaciklino. Pacientų dalis, kurie priskirti PSO II FK, buvo 21,3 %, o priskirtųjų PSO III FK dalis buvo 78,8 %. Pagal *REVEAL Lite 2* skalę nustatyti rizikos balai buvo tokie: < 6 balų 20,6 % tiriamųjų asmenų, 6-7 balai 50,9 % tiriamųjų asmenų ir ≥ 8 balai 28,1 % tiriamųjų asmenų. Pagal *COMPERA 2* skalę nustatyti rizikos balai buvo tokie: nedidelė rizika 1,9 % tiriamųjų asmenų, nedidelė-vidutinė rizika 64,1 % tiriamųjų asmenų, vidutinė-didelė rizika 32,2 % tiriamųjų asmenų, didelė rizika 1,6 % tiriamųjų asmenų, o duomenų neturėta apie 0,3 % tiriamųjų asmenų. Į HYPERION tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo diagnozuota su ŽIV infekcija susijusi PAH, su portine hipertenzija susijusi PAH, su šistosomoze susijusi PAH, PVOL, ar plaučių kapiliarų hemangiomatozė.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo laikas iki klinikinės būklės pablogėjimo, apibrėžto kaip laikas iki mirties arba iki pirmojo patvirtinto su liga susijusios reiškinio pasireiškimu. Šią vertinamąją baigtį sudarė reiškiniai buvo tokie: mirtis dėl bet kokios priežasties, neplaninė su PAH pablogėjimu susijusi hospitalizacija ≥ 24 valandoms, prieširdžio septostomija, plaučių transplantacija bei 6MWD rodmenų sumažėjimas nuo pradinių reikšmių kartu su bent vienu iš toliau nurodytų reiškinų: PSO FK pablogėjimu, pasunkėjusio dešinėsios širdies nepakankamumo požymiais ar simptomais, naujo bazinio PAH gydymo paskyrimu arba jo pakeitimu į parenterinio vartojimo vaistinius preparatus.

Sotatercepto vartojusiųjų grupėje nustatyta pirmojo klinikinės būklės pablogėjimo reiškinio pasireiškimą rizika buvo 76 % mažesnė nei placebo grupėje (RS: 0,24; 95 % PI: 0,14; 0,41; $p < 0,0001$) (žr. 6 lentelę). Sotatercepto vartojusiųjų grupėje mažesnei tiriamųjų asmenų daliai (17 (10,6 %)) buvo nustatytas pirminės vertinamosios baigties reiškinys, lyginant su placebo grupe (59 (36,9 %)).

Laiko iki klinikinės būklės pablogėjimo mediana placebo grupėje buvo 23,0 mėnesio (95 % PI: 17,3; NP). *Kaplan-Meier* kreivės pradėjo skirtis anksti, pradedant maždaug nuo 5-osios savaitės, o vėlesniu tyrimo laikotarpiu ši skirtis tik didėjo (žr. 2 pav.). Gydymo poveikis buvo nuoseklus skirtinguose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytuose pagal amžių, lytį, PAH tipą (idiopatinė PAH, su jungiamojo audinio ligomis susijusi PAH), dvigubą bazinį gydymą (lyginant su trigubu gydymu), PSO FK, gydymą prostaciklino infuzijomis (lyginant su šių infuzijų neskyrimu), PKR, aGFG, *REVEAL Lite 2* balą, mažos-vidutinės rizikos balą pagal *COMPERA 2* skalę (lyginant su vidutinės-didelės rizikos balu).

6 lentelė. Sudėtinės pirminės vertinamosios baigties reiškiniai HYPERION tyrimo duomenimis

	Sotaterceptas (N = 160) n (%)	Placebas (N = 160) n (%)	Rizikos santykis (95 % PI) p reikšmė
Tiriamųjų asmenų skaičius (%), kuriems nustatytas ≥ 1 pirminės vertinamosios baigties reiškinys HYPERION tyrimo metu ar jam pasibaigus*	17 (10,6)	59 (36,9)	0,24 (0,14; 0,41) < 0,0001
Pirmasis pirminės sudėtinės vertinamosios baigties reiškinys, pagal šiuos reiškinčius†			
Mirtis dėl bet kokios priežasties	7 (4,4)	5 (3,1)	
Neplaninė su PAH pablogėjimu susijusi hospitalizacija ≥ 24 valandoms	2 (1,3)	12 (7,5)	
Prieširdžio septostomija	0	0	
Plaučių transplantacija	0	0	
Fizinės būklės pablogėjimas dėl PAH	8 (5,0)	46 (28,8)	
Tiriamieji asmenys, kuriems nustatytas bet kuris sudėtinės vertinamosios baigties reiškinys‡			
Mirtis dėl bet kokios priežasties	7 (4,4)	6 (3,8)	
Neplaninė su PAH pablogėjimu susijusi hospitalizacija ≥ 24 valandoms	3 (1,9)	14 (8,8)	
Prieširdžio septostomija	0	0	
Plaučių transplantacija	0	0	
Fizinės būklės pablogėjimas dėl PAH§	8 (5,0)	46 (28,8)	

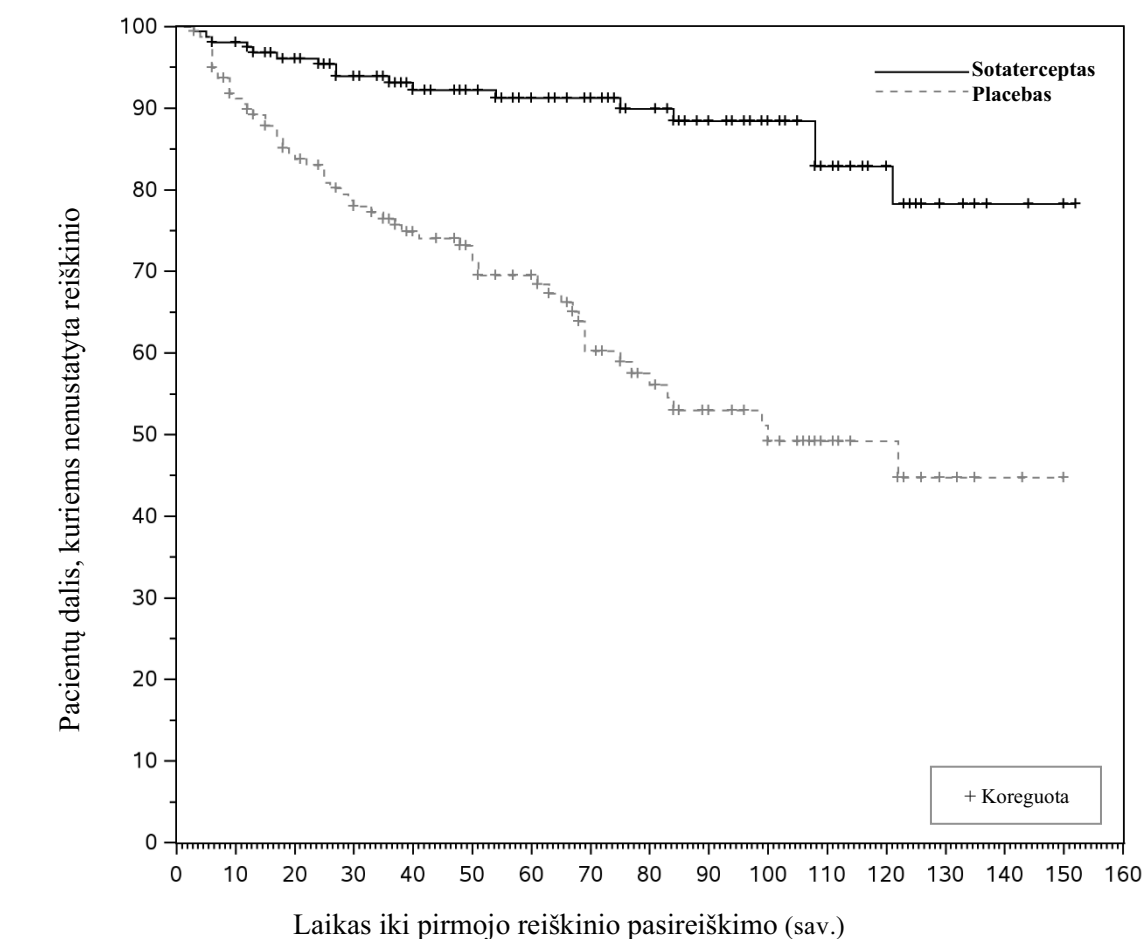
* Pirminės sudėtinės vertinamosios baigties analizė apima pirmąjį nustatytąjį klinikinės būklės pablogėjimo reiškinio pasireiškimą. Įtraukti visi mirties atvejai, nepriklausomai nuo priežastingumo sprendimo ir nuo to, ar jie įvyko HYPERION tyrimo metu, ar jam pasibaigus, išskyrus mirties atvejus, kurie įvyko po įtraukimo į SOTERIA tyrimą.

† Tiriamieji asmenys, kuriems pasireiškė > 1 iš sudėtinių reiškinų, skaičiuojami tik pagal pirmąjį pasireiškusį reiškinį. Tiriamieji asmenys, kuriems vienu metu pasireiškė keli reiškiniai kaip jiems pirmieji reiškiniai, skaičiuojami pagal kiekvieną atitinkamą pirmąjį reiškinį.

‡ Nurodo kiekvieną sudėtinės pirminės vertinamosios baigties reiškinį kaip savarankišką išeitį. Tiriamasis asmuo įtraukiamas į kelias eilutes, jeigu jam nustatyta keletas reiškinų, atitinkančių pirminės vertinamosios baigties apibrėžimą.

§ Apibrėžiamas kaip 6MWD rodmens sumažėjimas nuo vidutinių atrankos į tyrimą metu nustatytų reikšmių, įvertintų atlikus du 6MWD rodmens tyrimus paeiliui (jie turėjo būti atlikti bent 4 valandų intervalu), ir kartu nustatytas dar bent 1 iš toliau nurodytų reiškinų: PSO FK pablogėjimas, pasunkėjusio dešinėsios širdies nepakankamumo požymiai ar simptomai, naujo bazinio PAH gydymo paskyrimas arba jo pakeitimas.

2 pav. Laiko iki pirmojo klinikinės būklės pablogėjimo reiškinio pasireiškimo HYPERION tyrimo metu Kaplan-Meier kreivės



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

n – tiriamųjų asmenų, kuriems yra rizika, skaičius

Antrinės vertinamosios baigtys buvo šios: daugiakomponenčio pagerėjimo (DKP), NT-proBNP, PSO FK ir 6MWD rodmenys.

DKP rodmuo buvo matuojamas kaip tiriamųjų asmenų dalis, kuriems 24-ąją savaitę buvo pasiekti visi toliau nurodyti reiškiniai, lyginant su pradinėmis reikšmėmis: 6MWD rodmens pagerėjimas (padidėjimas ≥ 30 m), NT-proBNP rodmens pagerėjimas (NT-proBNP rodmens sumažėjimas ≥ 30 % arba < 300 ng/l NT-proBNP rodmens išlikimas / pasiekimas) bei PSO FK pagerėjimas arba PSO II FK išlikimas. Vertinant kiekvieno sudėtinio į DKP rodmens apibrėžimą įeinančio reiškinio pasireiškimą nustatyta, kad tiriamųjų asmenų dalis buvo didesnė sotatercepto vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe. Tiriamųjų asmenų dalis, kuriems buvo pasiekti visi trys DKP kriterijai, buvo reikšmingai didesnė sotatercepto vartojusiųjų grupėje (29,4 %) nei placebo grupėje (14,6 %) ($p = 0,003$). Po 24 savaičių nustatyta gydymo skirtumo mediana pagal 6MWD rodmenį tarp sotatercepto vartojusiųjų ir placebo grupių buvo 21,4 m (95 % PI: 4,65; 38,24). Gydymo skirtumo mediana pagal NT-proBNP rodmenį tarp sotatercepto vartojusiųjų ir placebo grupių buvo -308,6 pg/ml (95 % PI: -434,84; -182,37). PSO FK pagerėjimas nuo pradinių reikšmių nustatytas 55,2 % pacientų sotatercepto vartojusiųjų grupėje, lyginant su 38,9 % pacientų placebo grupėje.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Winrevair tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis plaučių arterinės hipertenzijos gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

II fazės ir III fazės tyrimų PULSAR, SPECTRA ir STELLAR metu PAH sergantiems pacientams leidžiant 0,7 mg/kg dozę kas 3 savaites, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai nustatyti AUC ir didžiausiosios koncentracijos (C_{max}) geometrinių vidurkių (procentinio variacijos koeficiento [angl. % *Coefficient of variation*, CV %]) rodmenys buvo atitinkamai 171,3 $\mu\text{g}\times\text{d./ml}$ (34,2 %) ir 9,7 $\mu\text{g/ml}$ (30 %). Sotatercepto AUC ir C_{max} rodmenys didėjo proporcingai dozei. Pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo po maždaug 15 savaičių trukmės gydymo. Sotatercepto AUC kaupimosi santykis buvo maždaug 2,2. Sotatercepto ekspozicijos rodmenys, nustatyti III fazės ZENITH tyrime dalyvavusiems PAH sirgusiems pacientams, buvo panašūs į šiuos pirmiau pateiktus duomenis.

Absorbcija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize, poodinės (s.c.) farmacinės formos absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 66 %. Kartotines dozes skiriant kas 4 savaites, laiko iki didžiausiosios sotatercepto koncentracijos susidarymo (T_{max}) mediana buvo maždaug 7 dienos (svyravo nuo 2 iki 8 dienų).

Pasiskirstymas

Sotatercepto pasiskirstymo tūris centrinėje terpėje (CV %) yra maždaug 3,6 litro (24,7 %). Pasiskirstymo tūris periferinėje terpėje (CV %) yra maždaug 1,7 litro (73,3 %).

Biotransformacija

Sotaterceptas katabolizuojamas įprastinių baltymų degradacijos procesų būdu.

Eliminacija

Sotatercepto klirensas yra maždaug 0,18 litro per parą. Galutinio pusinės eliminacijos laiko geometrinis vidurkis (CV %) yra maždaug 21 diena (33,8 %).

Ypatingos populiacijos

Amžius, lytis ir etninė grupė

Nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų sotatercepto farmakokinetikos (FK) skirtumų, atsižvelgiant į amžių (18-81 metų), lytį ar etninę grupę (82,9 % pacientų buvo europidų, 3,1 % juodaodžių, 7,1 % azijiečių ir 6,9 % kitos etninės kilmės).

Kūno svoris

Sotatercepto klirensas ir pasiskirstymo tūris centrinėje terpėje didėja didėjant kūno svoriui. Rekomenduojamas dozavimas pagal kūno svorį lemia tolygią sotatercepto ekspoziciją.

Sutrikusi inkstų funkcija

Sotatercepto farmakokinetikos rodmenys buvo panašūs PAH sergantiems pacientams, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG 30-89 ml/min./1,73m²), ir tiems, kurių inkstų funkcija buvo normali (aGFG $\geq$ 90 ml/min./1,73m²). Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG 15-30 ml/min./1,73m², n = 3) neturėjo įtakos sotatercepto FK. Be to, sotatercepto FK rodmenys yra panašūs PAH nesergantiems pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) (aGFG <15 ml/min./1,73m²), bei pacientams, kurių inkstų funkcija normali. Sotaterceptas nėra pašalinamas atliekant hemodializę. Nepakanka duomenų apie sotatercepto vartojimą PAH sergantiems

pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($aGFG < 30 \text{ ml/min./1,73m}^2$).

Sutrikusi kepenų funkcija

Sotatercepto poveikis PAH sergantiems pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (A-C klasių pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), neištirtas. Nesitikima, kad kepenų funkcijos sutrikimas galėtų turėti įtakos sotatercepto metabolizmui, kadangi sotaterceptas metabolizuojamas vykstant ląsteliniam katabolizmui.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Sotatercepto kancerogeninio ir mutageninio poveikio tyrimų neatlikta.

Kartotinių dozių toksiškumas

Su žiurkėmis ir beždžionėmis atlikti ilgiausios trukmės s.c. vartojamo vaistinio preparato toksinio poveikio tyrimai buvo atitinkamai 3 mėnesių ir 9 mėnesių trukmės. Su žiurkėmis atliktų tyrimų metu nustatyti nepageidaujami poveikiai buvo tokie: sėklidžių ar eferentinių latakų degeneracija, kraujų priplūdimas į antinksčius ar jų nekrozė bei inkstų membranoproliferacinis glomerulonefritas ir tubulointerstinis nefritas. Praėjus 1 mėnesiui nuo vaistinio preparato skyrimo pabaigos inkstų pokyčiai buvo negrįžtami. Su beždžionėmis atliktų tyrimų metu nustatyti nepageidaujami poveikiai inkstams buvo tokie: padidėjusi inksto žievės ir šerdies jungties intersticinė matrica, sumažėjęs glomerulo filtracinės membranos dydis, glomerulonefritas ir tubulointerstinis nefritas. Praėjus 3 mėnesiams nuo vaistinio preparato skyrimo pabaigos inkstų pokyčiai beždžionėms iš dalies išnyko. Su žiurkėmis ir beždžionėmis atliktų tyrimų duomenimis, sotatercepto ekspozicijos, kai nepasireiškė nepageidaujamas poveikis (angl. *no observed adverse effect level, NOAEL*), buvo ≤ 2 kartus didesnės nei klinikinė ekspozicija, susidaranti vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui (DRDŽ). Kiti radiniai, kurių nustatyta beždžionėms, kai ekspozicijos buvo ties klinikinės ekspozicijos riba, buvo uždegiminiai kepenų infiltratai, limfoidinio audinio sumažėjimas blužnyje ir uždegiminiai infiltratai kraujagysliniame rezginyje.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Su patelėmis atlikto toksinio poveikio vislumui tyrimo duomenimis nustatyta, kad pailgėjo rujos ciklo trukmė, sumažėjo pastojimo dažniai, nustatyta dažnesnių žūčių prieš implantaciją ir po jos bei sumažėjo gyvų palikuonių dydžiai. Nustatytas *NOAEL* rodmuo patelių vislumo vertinamosioms baigtims buvo tuomet, kai sotatercepto ekspozicija buvo 2 kartus didesnė nei klinikinis AUC rodmuo, susidarantis vartojant DRDŽ.

Patinams nustatyta negrįžtamų histologinių eferentinių latakų, sėklidžių ir sėklidžių prielipų pokyčių. Histomorfologiniai žiurkių patinų sėklidžių pokyčiai koreliavo su sumažėjusiu vislumo indeksu, kuris atsistatė praėjus 13 savaičių trukmės laikotarpiui, kurio metu nebuvo skiriama vaistinio preparato. *NOAEL* rodmuo sėklidžių histologiniams pokyčiams nebuvo nustatytas, o *NOAEL* rodmuo patinų vislumo funkciniais pokyčiams rodo tokią sisteminę ekspoziciją, kuri yra 2 kartus didesnė nei vartojant DRDŽ susidaranti klinikinė ekspozicija.

Su žiurkėmis ir triušėmis atliktų toksinio poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimų duomenimis nustatyti tokie poveikiai: gyvų vaisių skaičiaus ir vaisių kūno svorio sumažėjimas, kaulėjimo vėlavimas bei padidėjęs rezorbcijų ir žūčių po implantacijos dažnis. Tik žiurkėms buvo nustatyta dar ir skeleto formavimosi ydų (padidėjęs pridėtinių šonkaulių skaičius bei pakitęs krūtininių ir juosmeninių slankstelių skaičius). Žiurkėms ir triušėms nustatyti *NOAEL* rodmenys buvo tuomet, kai sotatercepto ekspozicijos atitinkamai 2 kartus ir 0,4 karto skyrėsi nuo vartojant DRDŽ susidaranti klinikinė ekspozicijos.

Su žiurkėmis atlikto toksinio poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo metu nebuvo nustatyta su sotaterceptu susijusio nepageidaujamo poveikio pirmosios kartos (F1) jaunikliams, kai patelėms jų gestacijos metu buvo leidžiama vaistinio preparato ir apskaičiuotosios ekspozicijos buvo iki 2 kartų didesnės nei susidaranti vartojant DRDŽ. F1 kartos jaunikliams, kai patelėms jų

laktacijos metu buvo leidžiama vaistinio preparato, buvo pastebėtas kūno svorio sumažėjimas, koreliuojantis su lytinės brandos vėlavimu. Nustatytas *NOAEL* rodmuo poveikiui jaunikių augimui ir brendimui buvo tuomet, kai sisteminė ekspozicija 0,6 karto skyrėsi nuo vartojant DRDŽ susidarančios klinikinės ekspozicijos.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Citrinų rūgštis monohidratas (E330)

Natrio citratas (E331)

Polisorbatas 80 (E433)

Sacharozė

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai.

Paruoštas vaistinis preparatas

Nustatyta, kad biocheminiu ir biofizikiniu požiūriu paruoštas vaistinis preparatas išlieka stabilus 4 valandas laikant 30 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant ir ne ilgiau kaip per 4 valandas nuo paruošimo.

Jeigu vaistinis preparatas nedelsiant nesuvartojamas, už jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Winrevair 45 mg milteliai injekciniam tirpalui

2 ml tūrio I tipo stiklo flakonas, užkimštas polimeru padengtu brombutilo gumos kamščiu ir aliuminio uždoriu su gelsvai žalsvos spalvos nuimamu polipropileno dangteliu, kuriame yra 45 mg sotatercepto.

Winrevair 60 mg milteliai injekciniam tirpalui

2 ml tūrio I tipo stiklo flakonas, užkimštas polimeru padengtu brombutilo gumos kamščiu ir aliuminio uždoriu su bordo spalvos nuimamu polipropileno dangteliu, kuriame yra 60 mg sotatercepto.

Winrevair milteliai injekciniam tirpalui tiekiami toliau išvardytose pakuotėse:

- pakuotėje, kurioje yra 1 flakonas su 45 mg miltelių;
- pakuotėje, kurioje yra 2 flakonai su 45 mg miltelių;
- pakuotėje, kurioje yra 1 flakonas su 60 mg miltelių;
- pakuotėje, kurioje yra 2 flakonai su 60 mg miltelių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tinkamos vaistinio preparato pakuotės pasirinkimas

Jeigu pagal paciento kūno svorį reikia naudoti du 45 mg arba du 60 mg flakonus, reikia rinktis 2 flakonų pakuotę, o ne dvi atskiras 1 flakono pakuotes, kad nereikėtų leisti kelių injekcijų (žr. 6.5 skyrių).

Paruošimo ir suleidimo instrukcijos

Winrevair miltelius injekciniam tirpalui prieš vartojimą reikia paruošti ir suleisti vienos injekcijos būdu, atsižvelgiant į paciento kūno svorį (žr. 4.2 skyrių).

Paruošimas

- Prieš pradėdant ruošti išimkite pakuotę iš šaldytuvo ir palaukite 15 minučių, kol vaistinis preparatas sušils iki kambario temperatūros.
 - Patikrinkite flakoną ir įsitikinkite, kad vaistinio preparato tinkamumo laikas nepasibaigęs. Milteliai turi būti baltos ar beveik baltos spalvos ir gali atrodyti kaip vientisas ar suskilęs gabaliukas.
 - Nuo flakono, kuriame yra miltelių, nuimkite dangtelį ir alkoholiu suvilgytu tamponu nuvalykite gumos kamštį.
 - Flakono turinį ištirpinkite steriliu injekciniu vandeniu:
 - į kiekvieną Winrevair 45 mg flakoną suleiskite 1,0 ml sterilaus injekcinio vandens;
 - į kiekvieną Winrevair 60 mg flakoną suleiskite 1,3 ml sterilaus injekcinio vandens.
- Po paruošimo iš 45 mg flakono gaunama iki 0,9 ml tūrio vaistinio preparato dozė, o iš 60 mg flakono gaunama iki 1,2 ml tūrio vaistinio preparato dozė. Galutinė paruošto vaistinio preparato koncentracija yra 50 mg/ml.
- Švelniai pasukite flakoną, kad milteliai ištirtų. Negalima purtyti ar stipriai plakti.
 - Padėkite flakoną ir palaikykite iki 3 minučių, kad išnyktų burbuliukai.
 - Apžiūrėkite paruoštą tirpalą. Tinkamai paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ar opalescuojantis bei bespalvis ar rusvai gelsvas, o jame neturi būti gniužulėlių ar miltelių.
 - Jeigu vartojimui buvo paskirta 2 flakonų pakuotė, pakartokite visus šiame skyriuje nurodytus veiksmus, kad paruoštumėte antrąjį flakoną.
 - Paruoštą tirpalą suvartokite kaip galima greičiau, tačiau ne vėliau kaip per 4 valandas nuo paruošimo.

Suleidimas

Winrevair reikia suleisti vienos poodinės injekcijos būdu.

- Prieš pradėdami ruošti dozavimo švirkštą, apžiūrėkite paruoštą tirpalą. Šis tirpalas turi būti skaidrus ar opalescuojantis bei bespalvis ar rusvai gelsvas, o jame neturi būti gniužulėlių ar miltelių.
- Įtraukite reikiamą injekcijos tūrį iš vieno ar dviejų flakonų, atsižvelgiant į paciento kūno svorį.
- Pasirinkite injekcijos vietą pilvo (bent 5 cm atstumu nuo bambos), viršutinėje šlaunies arba žasto srityse ir nuvalykite ją alkoholiu suvilgytu tamponu. Kiekvienai injekcijai suleisti pasirinkite vis naują vietą ir įsitikinkite, kad ji neskausminga, joje nėra randų ar kraujosruvų.
- Suleiskite vaistinio preparato po oda.
- Tuščią švirkštą išmeskite. Švirkšto negalima naudoti pakartotinai.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Instrukcijos dėl biologinių vaistinių preparatų atsekamumo pateikiamos 4.4 skyriuje.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. rugpjūčio 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS
GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ
SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Abbvie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester, MA 01605
JAV

Samsung Biologics Co. Ltd
300 Songdo Bio-Daero,
Yeonsu-Gu, Incheon, 21987,
Korėjos Respublika

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS – IŠORINĖ DĖŽUTĖ

Rinkinys su vienu 45 mg flakonų

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Winrevair 45 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
sotaterceptum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 45 mg sotatercepto. Paruošto tirpalo koncentracija yra 50 mg/ml, ir galima įtraukti 0,9 ml tirpalo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas (E330), natrio citratas (E331), polisorbatas 80 (E433), sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 flakonas 45 mg (su milteliais), 1 užpildytas švirkštas (su tirpikliu), 1 flakono adapteris, 1 dozavimo švirkštas, 1 adata, 4 alkoholiu suvilgyti tamponai

45 mg



5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį ir brošiūrą.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1850/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Winrevair 45 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

19. KITA – INFORMACIJA ANT VIDINIO DĖŽUTĖS ATLANKO

Viršutinis dėklas

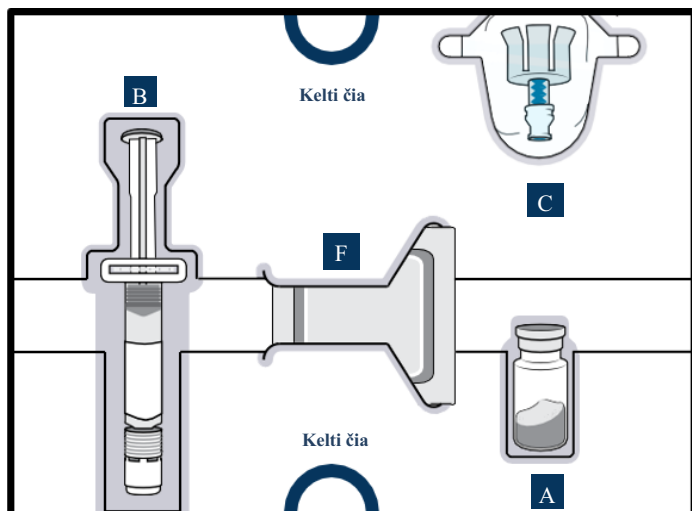
Viršutiniame dėkle esančios priemonės skirtos vaistui sumaišyti.

A Vaisto flakonas

B Užpildytas švirkštas (su tirpikliu)

C Flakono adapteris

F Alkoholiu suvilgyti tamponai



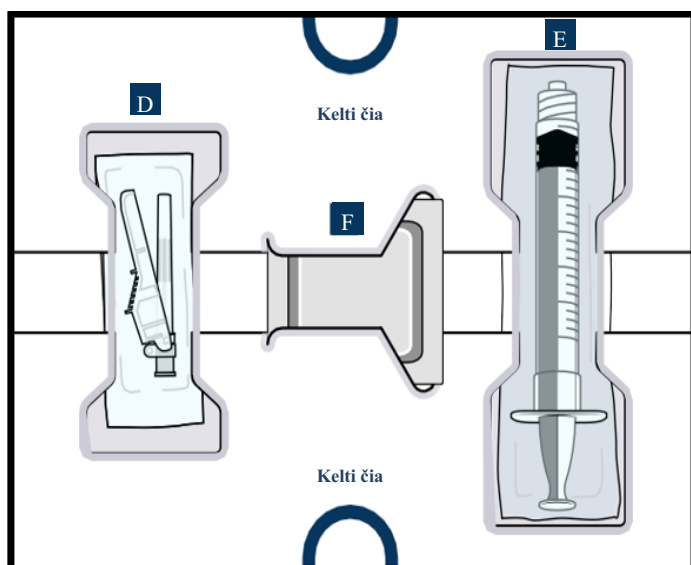
Apatinis dėklas

Apatiniame dėkle esančios priemonės skirtos vaistui suleisti.

D Adata

E Dozavimo švirkštas injekcijai

F Alkoholiu suvilgyti tamponai



Svarbu: Nevartokite Winrevair, kol sveikatos priežiūros specialistas Jums arba Jūsų globėjui neparodė, kaip reikia teisingai paruošti ir suleisti šį vaistą. Prieš vartojant Winrevair prašome perskaityti **Vartojimo instrukcijas**.

MINIMALI INFORMACIJA ANT VIRŠUTINIO DĖŽUTĖS DĖKLO

Rinkinys su vienu 45 mg flakonu

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

A
B
C
F

Kelti čia

MINIMALI INFORMACIJA ANT APATINIO DĖŽUTĖS DĖKLO

Rinkinys su vienu 45 mg flakonu

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

D

E

F

Kelti čia

MINIMALI INFORMACIJA ANT FLAKONO ETIKETĖS

Rinkinys su vienu 45 mg flakonų

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Winrevair 45 mg injekciniai milteliai
sotaterceptum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

45 mg

6. KITA

MSD

MINIMALI INFORMACIJA ANT UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖS**Rinkinys su vienu 45 mg flakonų****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Winrevair 45 mg tirpiklis

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

MSD

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS – IŠORINĖ DĖŽUTĖ

Rinkinys su dviem 45 mg flakonais

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Winrevair 45 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
sotaterceptum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 45 mg sotatercepto. Paruošto tirpalo koncentracija yra 50 mg/ml, ir galima įtraukti 1,8 ml tirpalo.

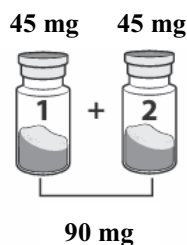
3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas (E330), natrio citratas (E331), polisorbatas 80 (E433), sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2 flakonai 45 mg (su milteliais), 2 užpildyti švirkštai (su tirpikliu), 2 flakono adapteriai, 1 dozavimo švirkštas, 1 adata, 8 alkoholiu suvilgyti tamponai



5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį ir brošiūrą.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1850/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Winrevair 2 x 45 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

19. KITA – INFORMACIJA ANT VIDINIO DĖŽUTĖS ATLANKO

Viršutinis dėklas

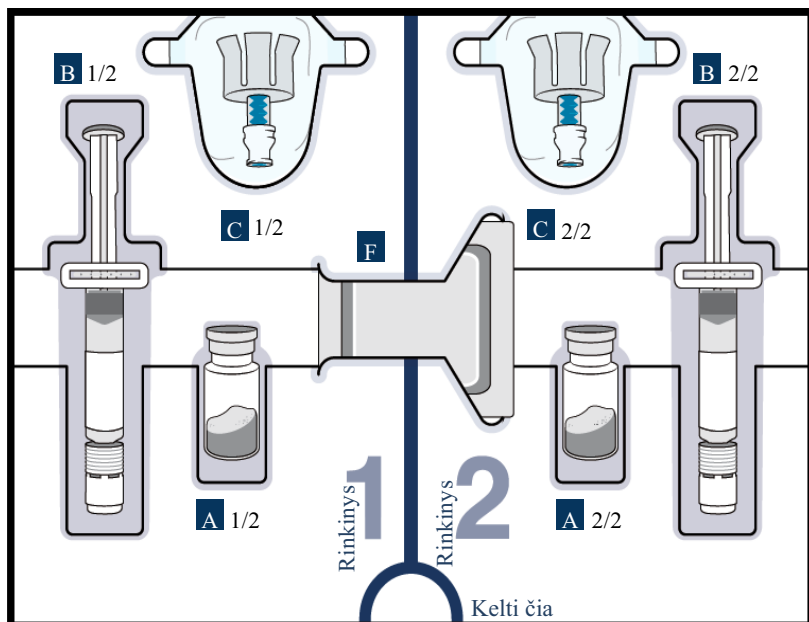
Viršutiniame dėkle esančios priemonės skirtos vaistui sumaišyti.

A Vaisto flakonas

B Užpildytas švirkštas (su tirpikliu)

C Flakono adapteris

F Alkoholiu suvilgyti tamponai



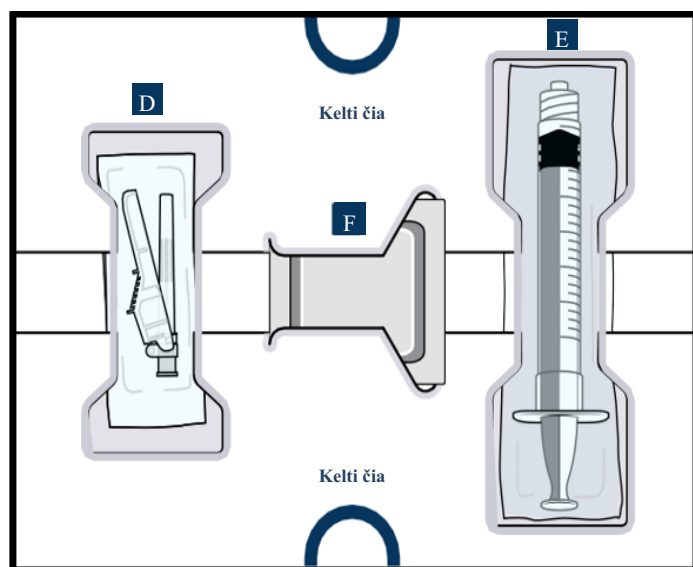
Apatinis dėklas

Apatiniame dėkle esančios priemonės skirtos vaistui suleisti.

D Adata

E Dozavimo švirkštas injekcijai

F Alkoholiu suvilgyti tamponai



Svarbu: Nevartokite Winrevair, kol sveikatos priežiūros specialistas Jums arba Jūsų globėjui neparodė, kaip reikia teisingai paruošti ir suleisti šį vaistą. Prieš vartojant Winrevair prašome perskaityti **Vartojimo instrukcijas**.

MINIMALI INFORMACIJA ANT VIRŠUTINIO DĖŽUTĖS DĖKLO**Rinkinys su dviem 45 mg flakonais****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)****2. VARTOJIMO METODAS****3. TINKAMUMO LAIKAS****4. SERIJOS NUMERIS****5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)****6. KITA**

1 rinkinys

1/2 A

1/2 B

1/2 C

F

2 rinkinys

2/2 A

2/2 B

2/2 C

Kelti čia

MINIMALI INFORMACIJA ANT APATINIO DĖŽUTĖS DĖKLO

Rinkinys su dviem 45 mg flakonais

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

D

E

F

Kelti čia

MINIMALI INFORMACIJA ANT FLAKONO ETIKETĖS

Rinkinys su dviem 45 mg flakonais

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Winrevair 45 mg injekciniai milteliai
sotaterceptum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

45 mg

6. KITA

MSD

MINIMALI INFORMACIJA ANT UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖS**Rinkinys su dviem 45 mg flakonais****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Winrevair 45 mg tirpiklis

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

MSD

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS – IŠORINĖ DĖŽUTĖ

Rinkinys su vienu 60 mg flakonų

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Winrevair 60 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
sotaterceptum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 60 mg sotatercepto. Paruošto tirpalo koncentracija yra 50 mg/ml, ir galima įtraukti 1,2 ml tirpalo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas (E330), natrio citratas (E331), polisorbatas 80 (E433), sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 flakonas 60 mg (su milteliais), 1 užpildytas švirkštas (su tirpikliu), 1 flakono adapteris, 1 dozavimo švirkštas, 1 adata, 4 alkoholiu suvilgyti tamponai

60 mg



5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį ir brošiūrą.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1850/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Winrevair 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

19. KITA – INFORMACIJA ANT VIDINIO DĖŽUTĖS ATLANKO

Viršutinis dėklas

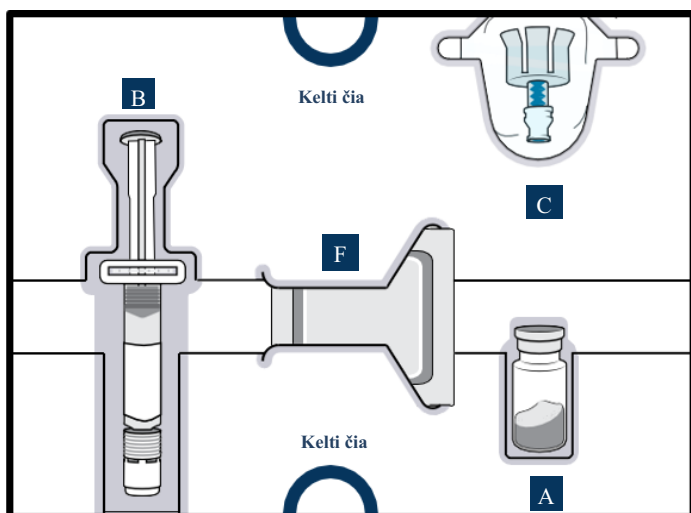
Viršutiniame dėkle esančios priemonės skirtos vaistui sumaišyti.

A Vaisto flakonas

B Užpildytas švirkštas (su tirpikliu)

C Flakono adapteris

F Alkoholiu suvilgyti tamponai



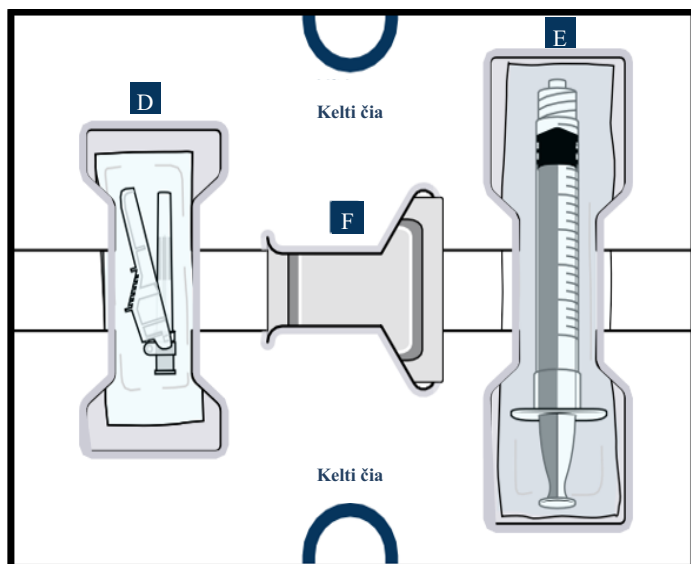
Apatinis dėklas

Apatiniame dėkle esančios priemonės skirtos vaistui suleisti.

D Adata

E Dozavimo švirkštas injekcijai

F Alkoholiu suvilgyti tamponai



Svarbu: Nevartokite Winrevair, kol sveikatos priežiūros specialistas Jums arba Jūsų globėjui neparodė, kaip reikia teisingai paruošti ir suleisti šį vaistą. Prieš vartojant Winrevair prašome perskaityti **Vartojimo instrukcijas**.

MINIMALI INFORMACIJA ANT VIRŠUTINIO DĖŽUTĖS DĖKLO

Rinkinys su vienu 60 mg flakonų

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

A
B
C
F

Kelti čia

MINIMALI INFORMACIJA ANT APATINIO DĖŽUTĖS DĖKLO

Rinkinys su vienu 60 mg flakonų

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

D

E

F

Kelti čia

MINIMALI INFORMACIJA ANT FLAKONO ETIKETĖS

Rinkinys su vienu 60 mg flakonų

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Winrevair 60 mg injekciniai milteliai
sotaterceptum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

60 mg

6. KITA

MSD

MINIMALI INFORMACIJA ANT UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖS**Rinkinys su vienu 60 mg flakonų****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Winrevair 60 mg tirpiklis

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1,3 ml

6. KITA

MSD

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS – IŠORINĖ DĖŽUTĖ

Rinkinys su dviem 60 mg flakonais

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Winrevair 60 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
sotaterceptum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 60 mg sotatercepto. Paruošto tirpalo koncentracija yra 50 mg/ml, ir galima įtraukti 2,4 ml tirpalo.

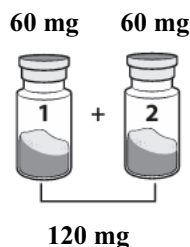
3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas (E330), natrio citratas (E331), polisorbatas 80 (E433), sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2 flakonai 60 mg (su milteliais), 2 užpildyti švirkštai (su tirpikliu), 2 flakono adapteriai, 1 dozavimo švirkštas, 1 adata, 8 alkoholiu suvilgyti tamponai



5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį ir brošiūrą.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1850/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Winrevair 2 x 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

19. KITA – INFORMACIJA ANT VIDINIO DĖŽUTĖS ATLANKO

Viršutinis dėklas

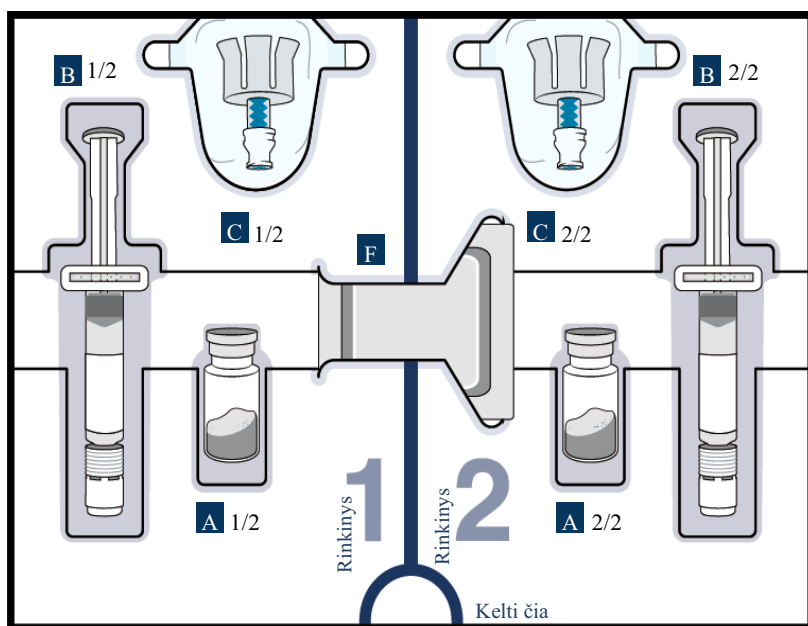
Viršutiniame dėkle esančios priemonės skirtos vaistui sumaišyti.

A Vaisto flakonas

B Užpildytas švirkštas (su tirpikliu)

C Flakono adapteris

F Alkoholiu suvilgyti tamponai



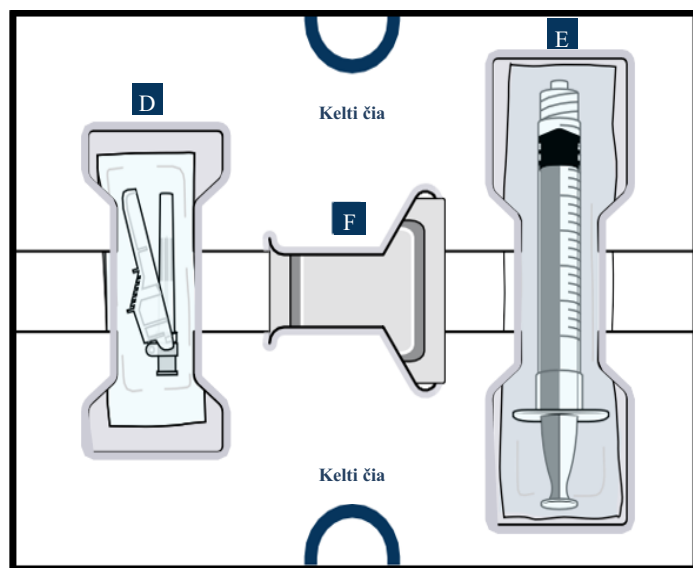
Apatinis dėklas

Apatiniame dėkle esančios priemonės skirtos vaistui suleisti.

D Adata

E Dozavimo švirkštas injekcijai

F Alkoholiu suvilgyti tamponai



Svarbu: Nevartokite Winrevair, kol sveikatos priežiūros specialistas Jums arba Jūsų globėjui neparodė, kaip reikia teisingai paruošti ir suleisti šį vaistą. Prieš vartojant Winrevair prašome perskaityti **Vartojimo instrukcijas**.

MINIMALI INFORMACIJA ANT VIRŠUTINIO DĖŽUTĖS DĖKLO

Rinkinys su dviem 60 mg flakonais

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

1 rinkinys

1/2 A

1/2 B

1/2 C

F

2 rinkinys

2/2 A

2/2 B

2/2 C

Kelti čia

MINIMALI INFORMACIJA ANT APATINIO DĖŽUTĖS DĖKLO

Rinkinys su dviem 60 mg flakonais

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

D

E

F

Kelti čia

MINIMALI INFORMACIJA ANT FLAKONO ETIKETĖS**Rinkinys su dviem 60 mg flakonais****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Winrevair 60 mg injekciniai milteliai
sotaterceptum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

60 mg

6. KITA

MSD

MINIMALI INFORMACIJA ANT UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖS**Rinkinys su dviem 60 mg flakonais****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Winrevair 60 mg tirpiklis

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1,3 ml

6. KITA

MSD

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS – IŠORINĖ DĖŽUTĖ

Pakuotė su vienu 45 mg flakonu

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Winrevair 45 mg milteliai injekciniam tirpalui
sotaterceptum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 45 mg sotatercepto. Paruošto tirpalo koncentracija yra 50 mg/ml, ir galima įtraukti 0,9 ml tirpalo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas (E330), natrio citratas (E331), polisorbatas 80 (E433), sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

1 flakonas po 45 mg

45 mg



5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1850/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT FLAKONO ETIKETĖS

Pakuotė su vienu 45 mg flakonų

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Winrevair 45 mg injekciniai milteliai
sotaterceptum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

45 mg

6. KITA

MSD

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS – IŠORINĖ DĖŽUTĖ

Pakuotė su dviem 45 mg flakonais

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Winrevair 45 mg milteliai injekciniam tirpalui
sotaterceptum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 45 mg sotatercepto. Paruošto tirpalo koncentracija yra 50 mg/ml, ir galima įtraukti 1,8 ml tirpalo.

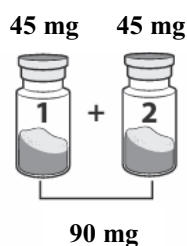
3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas (E330), natrio citratas (E331), polisorbatas 80 (E433), sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

2 flakonai po 45 mg



5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1850/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT FLAKONO ETIKETĒS

Pakuotē su diviem 45 mg flakonais

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Winrevair 45 mg injekciniai milteliai
sotaterceptum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĒ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

45 mg

6. KITA

MSD

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS – IŠORINĖ DĖŽUTĖ

Pakuotė su vienu 60 mg flakonu

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Winrevair 60 mg milteliai injekciniam tirpalui
sotaterceptum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 60 mg sotatercepto. Paruošto tirpalo koncentracija yra 50 mg/ml, ir galima įtraukti 1,2 ml tirpalo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas (E330), natrio citratas (E331), polisorbatas 80 (E433), sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

1 flakonas po 60 mg

60 mg



5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1850/007

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT FLAKONO ETIKETĖS

Pakuotė su vienu 60 mg flakonų

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Winrevair 60 mg injekciniai milteliai
sotaterceptum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

60 mg

6. KITA

MSD

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS – IŠORINĖ DĖŽUTĖ

Pakuotė su dviem 60 mg flakonais

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Winrevair 60 mg milteliai injekciniam tirpalui
sotaterceptum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 60 mg sotatercepto. Paruošto tirpalo koncentracija yra 50 mg/ml, ir galima įtraukti 2,4 ml tirpalo.

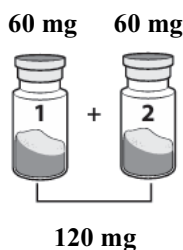
3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas (E330), natrio citratas (E331), polisorbatas 80 (E433), sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

2 flakonai po 60 mg



5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1850/008

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT FLAKONO ETIKETĒS

Pakuotē su diviem 60 mg flakonais

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Winrevair 60 mg injekciniai milteliai
sotaterceptum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĒ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

60 mg

6. KITA

MSD

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Winrevair 45 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Winrevair 60 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

sotaterceptas (*sotaterceptum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Winrevair ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Winrevair
3. Kaip vartoti Winrevair
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Winrevair
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Winrevair ir kam jis vartojamas

Winrevair sudėtyje yra veikliosios medžiagos sotatercepto.

Šis vaistas kartu su kitais gydymo metodais vartojamas **suaugusių pacientų** plaučių arterinės hipertenzijos (PAH) gydymui. PAH yra tam tikro tipo liga, kai Jūsų plaučių arterijose padidėja kraujospūdis. Sergant PAH, šios arterijos susiaurėja, todėl širdžiai tampa sunkiau pumpuoti kraują šiomis kraujagyslėmis ir pasireiškia tokie simptomai, kaip nuovargis, svaigulys bei pasunkėjęs kvėpavimas.

Winrevair veikia PAH sukeliančias priežastis, atsakingas už Jūsų plaučių arterijų susiaurėjimą, todėl širdžiai tampa lengviau pumpuoti kraują į Jūsų plaučius ir sulėtėja Jūsų ligos progresavimas. Vaistas gali palengvinti Jūsų patiriamus PAH simptomus, padėti Jums ilgiau išgyventi ir sumažinti poreikį Jums atlikti plaučių transplantaciją ar gydytis ligoninėje dėl PAH pablogėjimo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Winrevair

Winrevair vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija sotaterceptui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu atlikus kartotinius tyrimus Jūsų kraujyje nustatomas labai mažas trombocitų skaičius.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Winrevair gali didinti hemoglobino kiekį Jūsų kraujyje, mažinti trombocitų skaičių Jūsų kraujyje bei didinti sunkaus kraujavimo pasireiškimo riziką.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Winrevair ir jo vartojimo metu, jeigu:

- **Jūsų kraujyje yra padidėjęs hemoglobino** (raudonosios kraujo ląstelės esančio baltymo, kuris perneša deguonį) **kiekis**.
Tai gali padidinti pavojų susidaryti kraujo krešuliams, kurie gali užkimšti kraujagysles. Gydytojas Jums reguliariai atliks kraujo tyrimus ir patikrins hemoglobino kiekį, prieš Jums suleidžiant kiekvieną iš pirmųjų 5 dozių arba prireikus ilgesnį laiką prieš suleidžiant kiekvieną Winrevair dozę bei reguliariai vėliau, kol vartosite šio vaisto;
- **Jūsų kraujyje yra sumažėjęs trombocitų** (kraujui krešėti padedančių kraujo plokštelių) **skaičius**.
Dėl to gali padidėti polinkis kraujuoti, užsistėti kraujavimas susižeidus ar pasireikšti kraujavimas iš nosies. Gydytojas Jums reguliariai atliks kraujo tyrimus ir patikrins trombocitų skaičių, prieš Jums suleidžiant kiekvieną iš pirmųjų 5 dozių arba prireikus ilgesnį laiką prieš suleidžiant kiekvieną Winrevair dozę bei reguliariai vėliau, kol vartosite šio vaisto. Jeigu atlikus kartotinius tyrimus Jūsų kraujyje nustatomas labai mažas trombocitų skaičius, gydytojas Jūsų gydyti nepradės;
- **Jums pasireiškia stipraus kraujavimo požymių ir simptomų:**
 - nuolatinis galvos skausmas,
 - pykinimas,
 - silpnumas,
 - juodos spalvos ar degutą primenančios išmatos,
 - kraujas išmatose,
 - vemiant ar kosint pasirodantis šviesiai raudonos spalvos kraujas,
 - nuolatinis spazminis pilvo skausmas,
 - stiprus nugaros skausmas,
 - nenormaliai gausios mėnesinės.

Tai yra stipraus kraujavimo požymiai ir simptomai, kurių gali pasireikšti tuomet, jei vartojate Winrevair, ir kurių gali dažniau pasireikšti tuomet, kai Winrevair vartojate kartu su tam tikrais kitais vaistais. Gydytojas Jums nurodys, kaip atpažinti šiuos požymius ir simptomus. Pasitarkite su gydytoju, jeigu pastebėtumėte bet kurių iš šių požymių ar simptomų. Dėl stipraus kraujavimo gali reikėti Jus hospitalizuoti, skirti kraujo perpylimą ar kitokį gydymą, o taip pat tai gali lemti pavojų gyvybei.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima leisti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Nėra žinoma, ar šis vaistas saugus ir veiksmingas jaunesniems kaip 18 metų asmenims.

Kiti vaistai ir Winrevair

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Winrevair gali pakenkti Jūsų vaisiui (negimusiam kūdikiui).

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Prieš Jums paskirdamas gydymą, gydytojas turi nurodyti atlikti nėštumo nustatymo testą. Jūs taip pat turite naudoti veiksmingas apsaugojimo nuo nėštumo (kontracepcijos) priemones gydymosi metu ir dar bent 4 mėnesius po paskutinės Winrevair dozės vartojimo. Dėl Jums tinkamiausių kontracepcijos priemonių pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu šio vaisto vartojimo metu pastotumėte arba manytumėte, kad galite būti nėščia.

Žindymas

Nežinoma, ar Winrevair išsiskiria į motinos pieną. Negalima žindyti gydymosi metu ir dar bent 4 mėnesius po paskutinės Winrevair dozės vartojimo. Dėl tinkamiausio kūdikio maitinimo būdo pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vaisingumas

Winrevair gali sutrikdyti moterų ir vyrų vaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad šis vaistas galėtų veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Winrevair sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Winrevair sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto paruošto tirpalo mililitre yra 0,20 mg polisorbato 80. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiški bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Winrevair

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Rekomenduojamas dozavimo grafikas yra po vieną vaisto injekciją (suleidimą) kas 3 savaites.

Jums skiriama dozė

- Jums skiriama Winrevair dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio ir kraujo tyrimų rezultatų. Gydymas Jums bus pradedamas skiriant 0,3 mg/kg dozę, kuri bus didinama iki 0,7 mg/kg dozės.
- Gydytojas Jums nurodys, kokią Winrevair dozę reikia suleisti ir kada vartoti vaisto. Labai svarbu laikytis gydytojo pateiktų instrukcijų.
- Nevartokite Winrevair dažniau nei nurodė gydytojas. Jeigu nesate tikri, kada reikia vartoti Winrevair, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas stebės Jums skiriamą dozę

- Prieš paskirdamas kiekvieną iš pirmųjų 5 dozių arba prireikus ilgesnį laiką prieš suleidžiant kiekvieną dozę ir reguliariai gydymo Winrevair metu, gydytojas skirs atlikti kraujo tyrimus. Tai reikalinga tam, kad gydytojas galėtų stebėti Jūsų būklę ir nustatyti Jums tinkamiausią vaisto dozę.
- Gydytojas gali pakeisti Jums skiriamą vaisto dozę, atidėti vaisto leidimą ar visiškai nutraukti gydymą, atsižvelgdamas į tai, kaip Winrevair Jus veikia.

Kaip vartosite Winrevair

Winrevair vartosite suleidimo po oda (poodinės [s.c.] injekcijos) būdu tik šiose injekcijų srityse:

- **pilvo srityje**, bent 5 cm nuo bambos, **arba**
- **viršutinėje šlaunies srityje**.

Pastaba: jeigu vaistą Jums leidžia gydytojas arba slaugytojas, jie vaisto taip pat gali suleisti žasto srityje, kadangi jie yra apmokyti, kaip tinkamai tą padaryti.

Prieš Winrevair vartojimą

- Jeigu gydytojas nuspręs, kad Jūs arba Jūsų globėjas galite suleisti Winrevair namuose, Jūs arba Jūsų globėjas turite būti tinkamai apmokyti. Jūs turite išmokti, kaip tinkamai paruošti ir suleisti Winrevair. Nebandykite leisti Winrevair, kol gydytojas Jums neparodė, kaip tinkamai tą padaryti.
- Gydytojas Jums nurodys, kokią Winrevair dozę reikia suleisti ir kada vartoti vaisto.
- **Perskaitykite atskirą „Vartojimo instrukciją“ brošiūrą, kuri tiekama su Winrevair.**

Ką daryti pavartojus per mažą arba per didelę Winrevair dozę?

Jeigu pavartojote per mažą arba per didelę Winrevair dozę nei turėjote, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Winrevair

Jeigu praleidote Jums paskirtos Winrevair dozės vartojimą ir dar nepraėjo 3 dienos nuo tada, kada turėjote ją suvartoti, nedelsdami suleiskite vaistą ir vėliau kitą dozę vartokite pagal anksčiau nustatytą grafiką. Jeigu praleidote Jums paskirtos Winrevair dozės vartojimą ir praėjo daugiau kaip 3 dienos nuo jos vartojimo dienos, injekcijų suleidimo grafikas Jums turi būti pakeistas, todėl kreipkitės patarimo į gydytoją arba vaistininką.

Nustojus vartoti Winrevair

Nekeiskite Jums paskirtos dozės ir nenutraukite Winrevair vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, jeigu pastebėtumėte, kad:

- padidėjo polinkis kraujuoti, užsitęsė kraujavimas susižeidus ar pasireiškė kraujavimas iš nosies. Tai gali būti sumažėjusio trombocitų skaičiaus kraujyje (trombocitopenijos) požymiai. Šiuos pokyčius parodys Jums atlikto kraujo tyrimo rezultatai.

Be to, gydytojas reguliariai atliks Jūsų kraujo tyrimus, kad galėtų nustatyti, ar Jums:

- yra padidėjęs hemoglobino kiekis.

Šių anksčiau nurodytų sunkių šalutinių reiškinių gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, jeigu pastebėtumėte bet kuriuos iš toliau nurodytų reiškinių.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- kraujavimas iš nosies;
- smulkus venų ar plonų kraujagyslių tinklas, kuris atrodo kaip rožinės ar raudonos linijos ant odos (telangiektazija);
- viduriavimas;
- svaigulys;
- odos išbėrimas;
- kraujavimas iš dantenu;
- nugaros skausmas;
- kraujavimas iš virškinimo trakto (skrandžio, žarnyno ar tiesiosios žarnos), kuris gali pasireikšti kaip vėmimas krauju ar tuštinimasis krauju.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- padidėjęs kraujospūdis;
- odos paraudimas;
- šviesesnės spalvos ar baltos dėmės ant odos (odos hipopigmentacija);
- injekcijos vietos niežėjimas;

- šlapimo takų (inkstų, šlapimo pūslės ar šlaplės) infekcija, dėl kurios gali pasireikšti apatinės nugaros srities ar pilvo skausmas bei deginimo pojūtis šlapinantis;
- trapios ar išsiplėtusios storosios žarnos kraujagyslės (storosios žarnos angioektazija).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- intrapulmoninis šuntas (būklė, kai kraujas aplenkia įprastą kelią per plaučius, todėl į organizmą gali patekti mažiau deguonies).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- skysčių susikaupimas aplink širdį (skysčių susikaupimas perikardo ertmėje).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Winrevair

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Šį vaistą reikia suleisti nedelsiant po to, kai vaisto milteliai buvo sumaišyti su steriliu injekciniu vandeniu, tą reikia padaryti ne vėliau kaip per 4 valandas nuo sumaišymo.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Winrevair sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra sotaterceptas. Kiekviename flakone yra 45 mg arba 60 mg sotatercepto. Po paruošimo kiekviename tirpalo mililitre yra 50 mg sotatercepto.
- Pagalbinės medžiagos yra
 - Milteliuose: citrinų rūgštis monohidratas (E330), natrio citratas (E331) (žr. 2 skyrių „Winrevair sudėtyje yra natrio“), polisorbato 80 (E433) (žr. 2 skyrių „Winrevair sudėtyje yra polisorbato 80“) ir sacharozė.
 - Tirpiklyje: injekcinis vanduo.

Winrevair išvaizda ir kiekis pakuotėje

Winrevair tiekiamas kaip milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai). Balti ar beveik balti milteliai tiekiami 2 ml tūrio stiklo flakone, kuriame yra 45 mg arba 60 mg sotatercepto. Tirpiklis yra skaidrus bespalvis injekcinis vanduo, kuris tiekiamas 1 ml arba 1,3 ml tūrio užpildytame švirkšte.

Winrevair 45 mg tiekiamas:

- pakuotėje, kurioje yra 1 flakonas 45 mg (su milteliais), 1 užpildytas švirkštas 1,0 ml (su tirpikliu), 1 flakono adapteris, 1 dozavimo švirkštas, 1 adata ir 4 alkoholiu suvilgyti tamponai;
- pakuotėje, kurioje yra 2 flakonai 45 mg (su milteliais), 2 užpildyti švirkštai 1,0 ml (su tirpikliu), 2 flakono adapteriai, 1 dozavimo švirkštas, 1 adata ir 8 alkoholiu suvilgyti tamponai.

Winrevair 60 mg tiekiamas:

- pakuotėje, kurioje yra 1 flakonas 60 mg (su milteliais), 1 užpildytas švirkštas 1,3 ml (su tirpikliu), 1 flakono adapteris, 1 dozavimo švirkštas, 1 adata ir 4 alkoholiu suvilgyti tamponai;
- pakuotėje, kurioje yra 2 flakonai 60 mg (su milteliais), 2 užpildyti švirkštai 1,3 ml (su tirpikliu), 2 flakono adapteriai, 1 dozavimo švirkštas, 1 adata ir 8 alkoholiu suvilgyti tamponai.

Registruotojas ir gamintojas

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 277 050 000

dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: +45 4482 4000

dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500

medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: +372 614 4200

dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. + 370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

dpoccyprus@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@msd.com

France

MSD France

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: +385 1 6611 333

dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel.: +351 21 4465700

inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel.: +40 21 529 29 00

msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Winrevair miltelius ir tirpiklį injekciniam tirpalui prieš vartojimą reikia paruošti ir suleisti vienos injekcijos būdu, atsižvelgiant į paciento kūno svorį (žr. Preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių, kuriame pateikiama rekomenduojama dozavimo schema).

Išsamios instrukcijos, kaip atlikti visus veiksmus ruošiant ir suleidžiant Winrevair miltelius ir tirpiklį injekciniam tirpalui, pateikiamos atskiroje rinkinyje tiekiamoje Vartojimo instrukcijų brošiūroje. Paruošimo ir skyrimo instrukcijų santrauka pateikiama toliau.

Paruošimo instrukcijos

- Prieš pradėdant ruošti išimkite rinkinį iš šaldytuvo ir palaukite 15 minučių, kol užpildytas (-i) švirkštas (-i) ir vaistinis preparatas sušils iki kambario temperatūros.
- Patikrinkite flakoną ir įsitikinkite, kad vaistinio preparato tinkamumo laikas nepasibaigęs. Milteliai turi būti baltos ar beveik baltos spalvos ir gali atrodyti kaip vientisas ar suskilęs gabaliukas.
- Nuo flakono, kuriame yra miltelių, nuimkite dangtelį ir alkoholiu suvilgytu tamponu nuvalykite gumos kamštį.
- Pritvirtinkite flakono adapterį prie flakono.
- Apžiūrėkite užpildytą švirkštą ir įsitikinkite, kad jis nepažeistas, nėra nutękėjimų, o viduje esančiame steriliame vandenyje nėra matomų dalelių.
- Nulaužkite užpildyto švirkšto dangtelį ir švirkštą prijunkite prie flakono adapterio.
- Suleiskite visą sterilų vandenį iš prijungto švirkšto į flakoną, kuriame yra miltelių:
 - kartu su 45 mg flakonu tiekiamame užpildytame švirkšte yra 1,0 ml sterilaus vandens;
 - kartu su 60 mg flakonu tiekiamame užpildytame švirkšte yra 1,3 ml sterilaus vandens.Po paruošimo iš 45 mg flakono gaunama iki 0,9 ml tūrio vaistinio preparato dozė, o iš 60 mg flakono gaunama iki 1,2 ml tūrio vaistinio preparato dozė. Galutinė paruošto vaistinio preparato koncentracija yra 50 mg/ml.
- Švelniai pasukite flakoną, kad milteliai ištirtų. Negalima purtyti ar stipriai plakti.
- Padėkite flakoną ir palaikykite iki 3 minučių, kad išnyktų burbuliukai.
- Apžiūrėkite paruoštą tirpalą. Tinkamai paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ar opalescuojantis bei bespalvis ar rusvai gelsvas, o jame neturi būti gniūžulėlių ar miltelių.
- Atsukite švirkštą nuo flakono adapterio ir tuščią švirkštą išmeskite.
- Jeigu vartojimui buvo paskirtas 2 flakonų rinkinys, pakartokite visus šiame skyriuje nurodytus veiksmus, kad paruoštumėte antrąjį flakoną.
- Paruoštą tirpalą suvartokite kaip galima greičiau, tačiau ne vėliau kaip per 4 valandas nuo paruošimo.

Dozavimo švirkšto paruošimas

- Prieš pradėdami ruošti dozavimo švirkštą, apžiūrėkite paruoštą tirpalą. Šis tirpalas turi būti skaidrus ar opalescuojantis bei bespalvis ar rusvai gelsvas, o jame neturi būti gniūžulėlių ar miltelių.
- Nuvalykite flakono adapterį alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Iš pakuotės paimkite dozavimo švirkštą ir pritvirtinkite jį prie flakono adapterio.
- Švirkštą ir flakoną apverskite dugnu aukštyn ir į švirkštą įtraukite reikiamą injekcinio tirpalo tūrį, atsižvelgiant į paciento kūno svorį.
 - Jeigu reikiamai dozei pasiekti prireiks naudoti du flakonus, iš pirmojo flakono įtraukite visą jo turinį ir lėtai suleiskite visą turinį į antrąjį flakoną, kad būtų paruošta tiksli vaistinio preparato dozė.
 - Švirkštą ir flakoną apverskite dugnu aukštyn ir į švirkštą įtraukite reikiamą vaistinio preparato kiekį.
- Prireikus įstumkite švirkšto stūmoklį, kad iš švirkšto pašalintumėte vaistinio preparato perteklių arba orą.
- Nuo flakono adapterio atsukite švirkštą ir pritvirtinkite prie jo adatą.

Leidimo instrukcijos

Winrevair reikia suleisti vienos poodinės injekcijos būdu.

- Pasirinkite injekcijos vietą pilvo (bent 5 cm atstumu nuo bambos), viršutinėje šlaunies arba žasto srityse ir nuvalykite ją alkoholiu suvilgytu tamponu. Kiekvienai injekcijai suleisti pasirinkite vis naują vietą ir įsitikinkite, kad ji neskausminga, joje nėra randų ar kraujosruvų.
 - Jeigu vaistinio preparato leis patys pacientas ar leis jo globėjas, apmokykite juos suleisti tik į pilvo ar viršutinę šlaunies sritis (žr. brošiūrą „Vartojimo instrukcijos“).

- Suleiskite vaistinio preparato po oda.
- Tuščią švirkštą išmeskite. Švirkšto negalima naudoti pakartotinai.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Instrukcijos dėl biologinių vaistinių preparatų atsekamumo pateikiamos Preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyriuje.

Vartojimo instrukcijos

Winrevair 45 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (1 flakono pakuotė)

Winrevair 60 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (1 flakono pakuotė)

sotaterceptas (*sotaterceptum*)

SVARBU: prieš pradėdami vartoti šio vaisto, perskaitykite šią brošiūrą.

Vartojimo instrukcijos

Winrevair 45 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (1 flakono pakuotė)

Winrevair 60 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (1 flakono pakuotė)

Šioje brošiūroje pateikiamos instrukcijos apie tai, kaip paruošti ir suleisti Winrevair miltelius ir tirpiklį injekciniam tirpalui. Pakuotės lapelyje, kuris taip pat tiekiamas šioje pakuotėje, nurodyta visa Jums svarbi informacija.

Dozė parenkama pagal paciento kūno svorį

Skirtas tik leisti po oda (s.c.) (leisti tiesiai po oda)

Šioje brošiūroje: **(Svarbu)**

Prieš pradėdant gydymą	4
Svarbi informacija sveikatos priežiūros specialistams	5
Susipažinkite su vaisto pakuotės sudėtinėmis dalimis	6
Svarbi informacija, kurią reikia žinoti prieš leidžiant vaisto.....	8
Pakuotės laikymas	9
Pradžia.....	10
- Sumaišykite vaisto miltelius iki skystos formos	12
- Ištraukite Jums paskirtą dozę	24
- Suleiskite vaisto.....	34
Kaip tvarkyti Winrevair.....	36
Dažniausiai užduodami klausimai.....	38

Prieš pradėdant gydymą

Perskaitykite šią brošiūrą

Perskaitykite šias instrukcijas nuo pradžios iki pabaigos, prieš pradėdami vartoti Winrevair pirmąjį kartą bei prieš kiekvieną kitą vaisto suleidimą. Jose gali būti pateikiama naujos informacijos.

Vaistą pradėkite vartoti kartu su gydytoju arba slaugytoju

Nevartokite Winrevair, kol gydytojas arba slaugytojas Jums arba Jūsų globėjui neparodė, kaip reikia teisingai paruošti ir suleisti šį vaistą. Gydytojas arba slaugytojas turėtų Jums parodyti, kaip suleisti Winrevair, prieš Jums pirmą kartą tai darant savarankiškai.

Klausimai?

Jeigu turite klausimų apie tai, kaip tinkamai suleisti Winrevair, arba Jums reikia daugiau informacijos, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

! Svarbi informacija sveikatos priežiūros specialistams

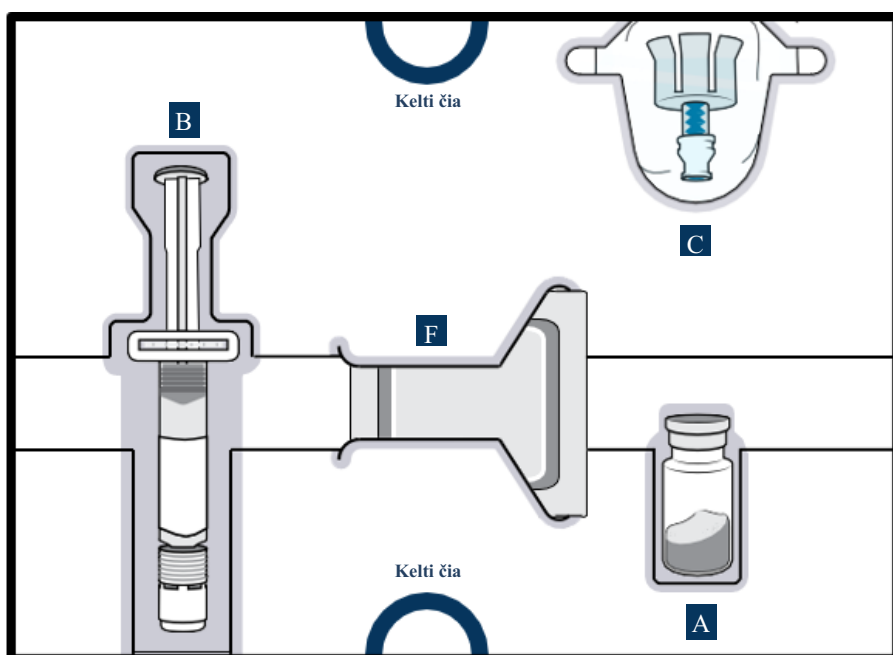
Sveikatos priežiūros specialistas apmokys, kaip tinkamai paruošti ir suleisti Winrevair, pažingsniui vadovaudamasis šioje brošiūroje pateikiamomis „Vartojimo instrukcijomis“, bei nuspręs, ar pacientas arba jo globėjas geba savarankiškai paruošti ir suleisti Winrevair.

Įsitikinkite, kad pacientas arba jo globėjas gali teisingai atlikti toliau nurodytus veiksmus:

1. Paruošti vaistą
2. Pamatuoti reikiamą vaisto kiekį, atsižvelgiant į pacientui paskirtą dozę
3. Parinkti ir paruošti tinkamą injekcijos vietą
4. Suleisti vaisto po oda

Susipažinkite su vaisto pakuotės sudėtinėmis dalimis

Viršutinis dėklas: naudokite šias priemones vaistui sumaišyti



A 1 Winrevair flakonas su vaisto milteliais

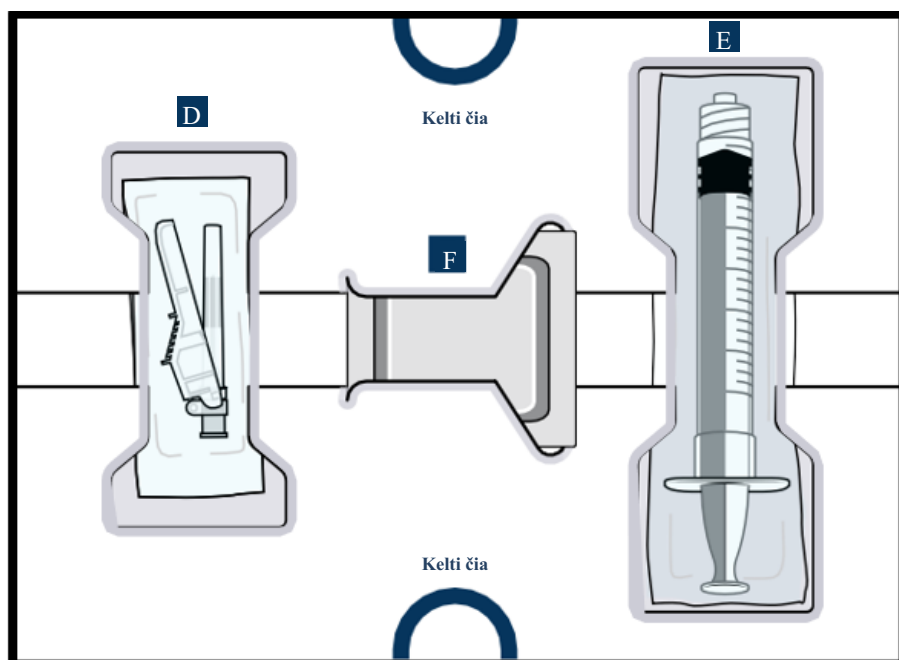


B 1 užpildytas švirkštas (su tirpikliu) su steriliu vandeniu, skirtu vaisto milteliams sumaišyti iki skystos formos



C 1 flakono adapteris, skirtas sujungti flakoną su švirkštu

Apatinis dėklas: naudokite šias priemones vaistui **suleisti**



D ■ 1 injekcinė
adata



E ■ 1 tuščias dozavimo
švirkštas,
skirtas vaisto dozei išmatuoti,
vaistui ištraukti ir suleisti



F ■ 4 alkoholiu suvilgyti tamponai
(po 2 kiekviename dėkle)

Svarbi informacija, kurią reikia žinoti prieš leidžiant vaisto

- Prieš vartojant šį vaistą būtina sumaišyti. Įsitinkite, kad flakone esantys vaisto milteliai visiškai ištirpo, ir tik tuomet suleiskite vaisto.
- **Kiekvieną kartą vartodami vaisto patikrinkite Jums paskirtą dozę (vaisto kiekį „ml“). Jums paskirta dozė gali kisti.**
- Jums paskirtai vaisto dozei paruošti naudokite tik pakuotėje tiekiamas priemones.
- Neatidarykite pakuotės ir nesumaišykite vaisto, kol nebūsate pasirengę jo vartoti.
- **Jokių pakuotėje esančių priemonių negalima naudoti pakartotinai.** Suleidus vaisto, nepanaudotą vaistą ir visas panaudotas priemones reikia išmesti laikantis vietinių reikalavimų. Daugiau informacijos pateikiama 36-37 psl.

Pakuotės laikymas

- Visą vaisto pakuotę laikykite šaldytuve, tačiau pakuotės negalima užšaldyti.
- Vaistą ir visas priemones laikykite gamintojo pakuotėje bei saugokite nuo šviesos.
- Pakuotę laikykite vaikams ir naminiams gyvūnams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Pradžia

Pacientą ar jo globėją, kurie savarankiškai ruoš ir leis Winrevair, pirmiausia turi apmokyti sveikatos priežiūros specialistas, kad įsitikintų jų gebėjimu savarankiškai suleisti Winrevair.

1 Patikrinkite Winrevair ir jo tinkamumo laiką

Išimkite Winrevair pakuotę iš šaldytuvo.

✓ **Patikrinkite tinkamumo laiką ir apžiūrėkite, ar nėra pakuotės ar priemonių pažeidimo požymių.**



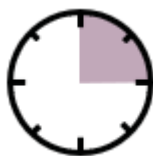
Jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs arba pakuotė pažeista, vaisto vartoti negalima. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, kad gautumėte naują pakuotę.

✓ **Įsitikinkite, kad paėmėte tą vaistą, kurį paskyrė gydytojas.**

2 Leiskite pakuotei sušilti iki kambario temperatūros, paimkite visas reikiamas priemones ir nusiplaukite rankas

Palaukite 15 minučių, kol pakuotė sušils iki kambario temperatūros.

Suleidus šalto vaisto, galite jausti didesnę skausmą.



15 minučių

Kartu su vaisto pakuote pasiruoškite šias toliau nurodytas priemones bei suraskite švarų lygų paviršių, ant kurio galėtumėte patogiai paruošti ir suleisti vaisto.

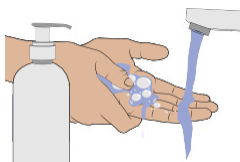


Aštriems daiktams
skirta talpyklė



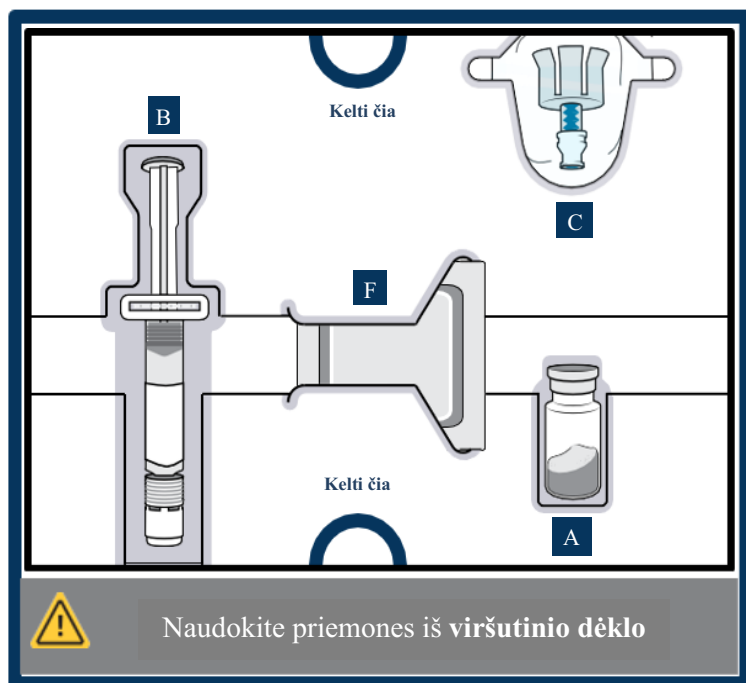
Marlė, vatos
gumulėlis arba
tvarstis

Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.

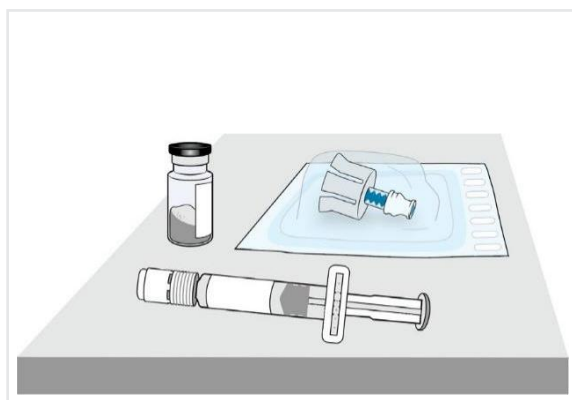


Sumaišykite vaisto miltelius iki skystos formos (Sumaišykite)

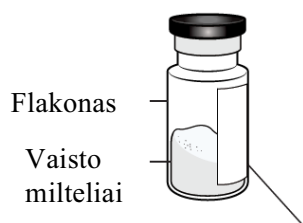
Pradėkite nuo viršutinio dėklo



3 Iš pakuotės išimkite flakoną, užpildytą švirkštą ir flakono adapterį



4a Patikrinkite flakoną su vaistu



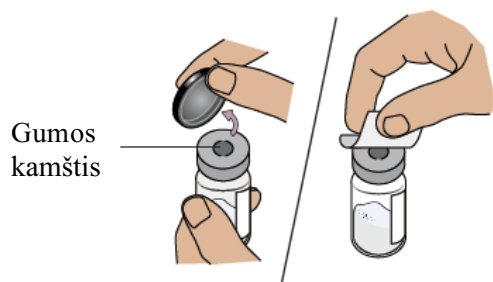
- ✓ Ar nepažeistas?
- ✓ Ar nematyti dalelių?
- ✓ Ar nepasibaigęs tinkamumo laikas?

Patikrinkite flakono etiketę ir įsitikinkite, kad nepasibaigęs vaisto tinkamumo laikas.

Apžiūrėkite vaisto miltelius. Jie turi būti baltos arba beveik baltos spalvos ir gali atrodyti kaip vientisas ar suskilęs gabaliukas.

⚠ Nevartokite vaisto, jei pasibaigęs jo tinkamumo laikas, flakonas pažeistas arba jame matoma dalelių.

4b Nuimkite plastikinį dangtelį ir nuvalykite flakoną

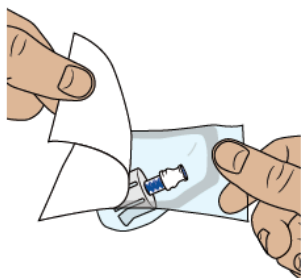


Nuimkite plastikinį dangtelį ir alkoholiu suvilgytu tamponu **nuvalykite flakono viršuje esantį gumos kamštį**.

- ⚠ Nevartokite vaisto, jeigu flakonas neuždengtas plastikiniu dangteliu.
- ⚠ Nelieskite nuvalyto gumos kamščio.

Padėkite flakoną ant švaraus lygaus paviršiaus.

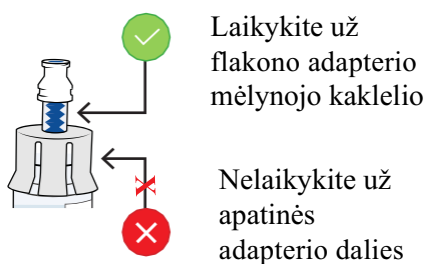
5a Pridėkite flakono adapterį prie flakono



Atidarykite flakono adapterio pakuotę ir išimkite ją iš pakuotės.



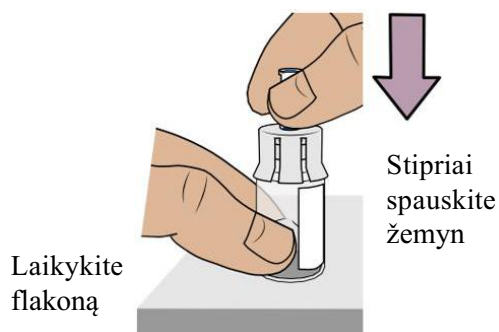
Norint pritvirtinti flakono adapterį:



Laikydami už mėlyno adapterio kaklelio, pridėkite flakono adapterį prie flakono viršaus.

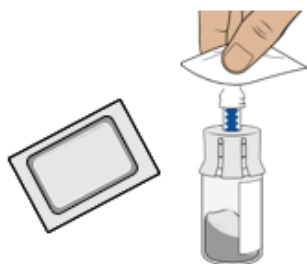
⚠ Nelieskite flakono adapterio vidinio paviršiaus, kad jis išliktų švarus ir nesusižeistumėte aštriais paviršiais.

5b Pritvirtinkite flakono adapterį prie flakono



Laikykite flakoną viena ranka. **Stipriai spauskite flakono adapterį žemyn**, kol jis įsispaus į flakoną (galite jausti nedidelį pasipriešinimą).

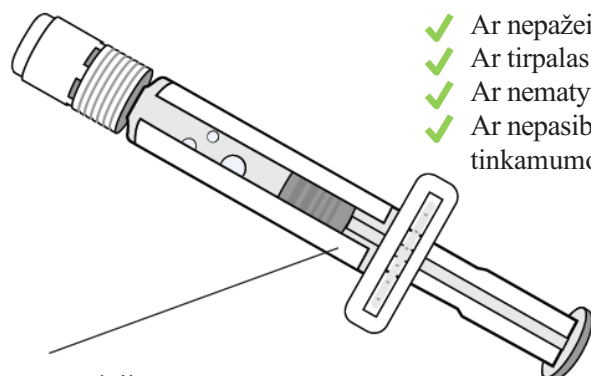
5c Nuvalykite flakono adapterį



Alkoholiu suvilgytu tamponu nuvalykite flakono adapterio viršūnę.

6 Patikrinkite užpildytą švirkštą

Įsitikinkite, kad nepasibaigęs švirkšto tinkamumo laikas. Apžiūrėkite ir įsitikinkite, kad užpildytame švirkšte esantis sterilus vanduo yra skaidrus.



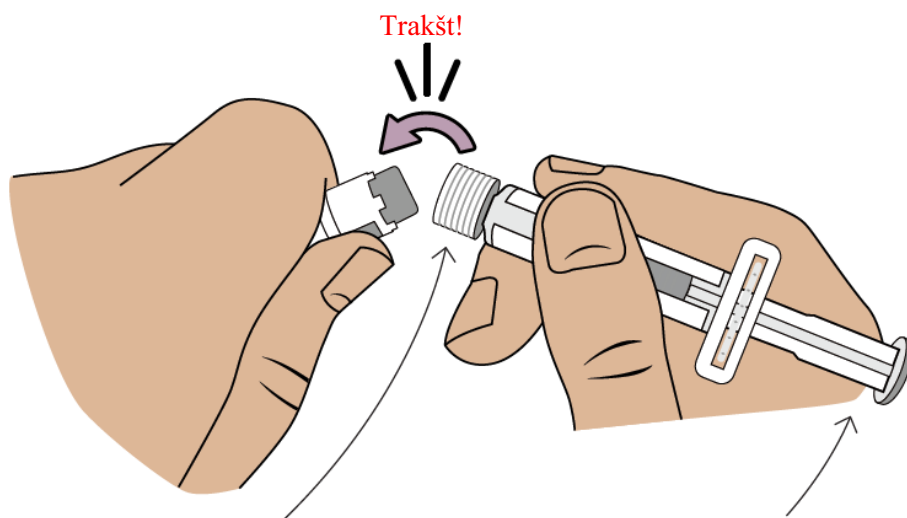
- ✓ Ar nepažeistas?
- ✓ Ar tirpalas skaidrus?
- ✓ Ar nematyti dalelių?
- ✓ Ar nepasibaigęs tinkamumo laikas?

Tinkamumo laikas

⚠ Nenaudokite švirkšto, jeigu tirpalas drumstas, jame matoma dalelių, pakitusi jo spalva arba pasibaigęs tinkamumo laikas.

7 Nulaužkite baltą užpildyto švirkšto dangtelį

Nulaužkite užpildyto švirkšto dangtelį per perforacijos liniją.



⚠ Nelieskite užpildyto švirkšto viršūnės.

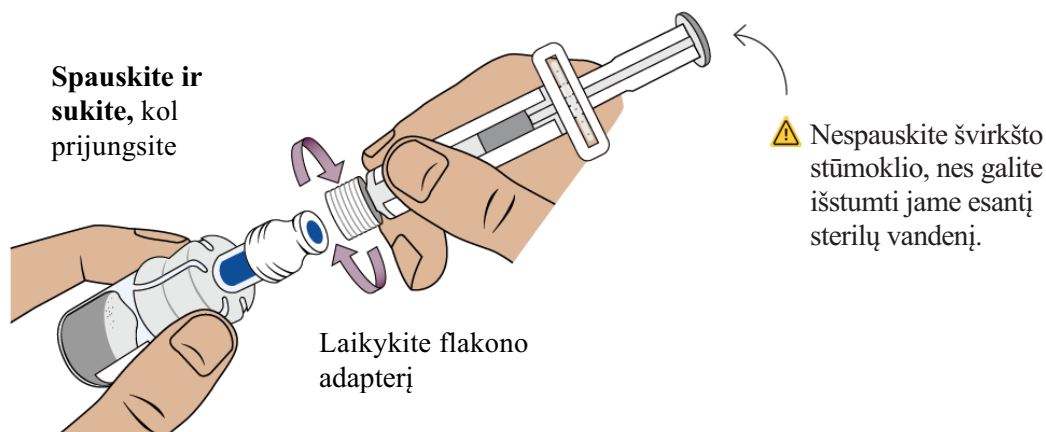
⚠ Nespauskite švirkšto stūmoklio, nes galite išstumti jame esantį sterilų vandenį.

8 Prijunkite užpildytą švirkštą prie flakono adapterio

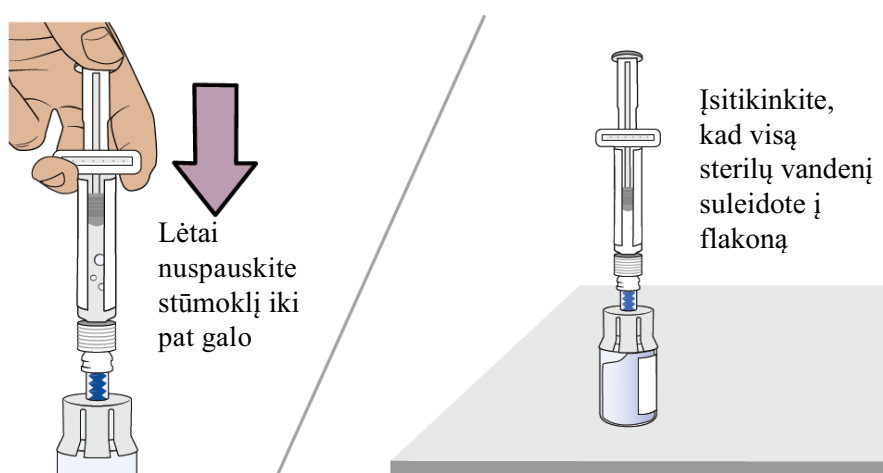
Dabar paimekite vaisto flakoną su prijungtu flakono adapteriu.

Pridėkite užpildyto švirkšto viršūnę prie flakono adapterio viršuje esančio mėlyno apskritimo.

Spauskite ir prisukite užpildytą švirkštą prie flakono adapterio, kol jis daugiau nesisuks. Sukdami švirkštą, įsitikinkite, kad jį tinkamai laikote ant flakono adapterio viršaus.



9 Suleiskite sterilų vandenį iš užpildyto švirkšto į flakoną



Lėtai nuspauskite stūmoklį iki pat galo ir suleiskite visą sterilų vandenį į flakoną (stūmoklis pakils aukščiau; tai normalu).

10 Pasukiokite flakoną ir sumaišykite vaistą

Pasukiokite



⚠ Nepurtykite flakono.

Laikykite užpildytą švirkštą ir **švelniai** pasukiokite sukamaisiais judesiais, kol milteliai visiškai ištirps. Tai gali užtrukti iki **2 minučių**. **Negalima purtyti ar stipriai plakti.**



Ar tirpalas
skaidrus, ar jame
nėra drumsčių ar
baltų miltelių?



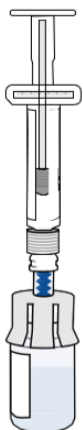
Kai vaistas gerai išsimaišo, jo tirpalas turi būti skaidrus. Jei taip nėra, pakartokite šį veiksmą, kol tirpalas taps skaidriu.



Nuspauskite
stūmoklį iki pat
galo

Vėl **nuspauskite stūmoklį žemyn** ir įsitikinkite, kad visas skystis yra flakone, kadangi dalis skysčio galėjo būti įtraukta atgal į švirkštą (stūmoklis pakils aukštyn; tai normalu).

11 Palaukite, kol išnyks burbuliukai



3 minutės

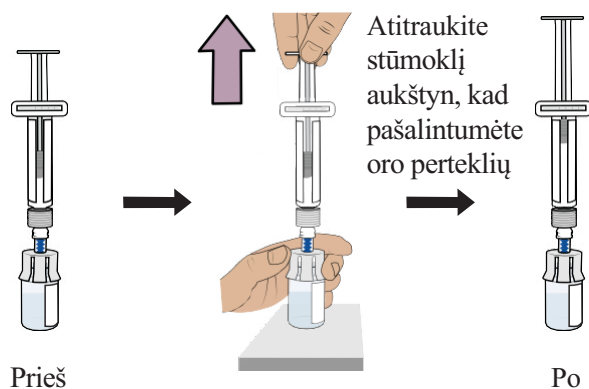
Padėkite flakoną ant lygaus paviršiaus ir palaukite, kol išnyks burbuliukai.

Tai gali užtrukti iki 3 minučių.

- ⚠ Prieš tęsdami įsitikinkite, kad flakone esantis vaisto tirpalas:
- ✓ yra skaidrus ar opalescuojantis ir bespalvis ar rusvai gelsvas;
 - ✓ jame nėra drumsčių ar miltelių;
 - ✓ jame nėra didelių burbuliukų.

Normalu, jei aplink flakono kraštus bus susidariusių nedidelių putų (nedidelių burbuliukų).

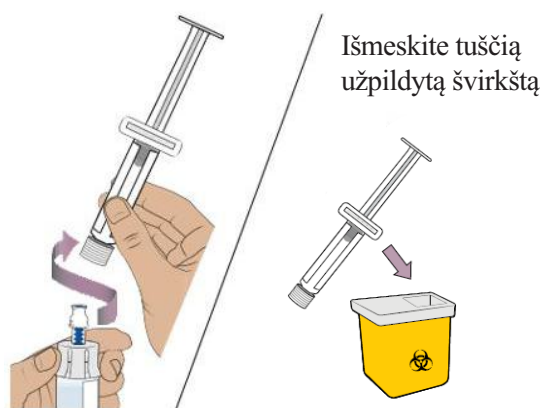
12 Paruoškite flakoną, pašalindami oro perteklių



Laikydami flakoną vertikaliai aukštyn, **švelniai atitraukite stūmoklį aukštyn** iki pat švirkšto cilindro viršaus. Būkite atsargūs, kad neištrauktumėte stūmoklio iš švirkšto.

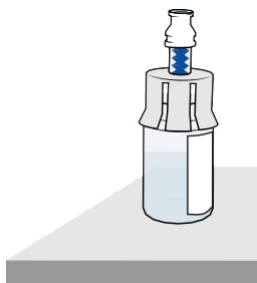
Patarimas: šiuo veiksmu pašalinsite oro perteklių iš flakono ir tokiu būdu sumažinsite flakono viduje esantį slėgį bei apsaugosite, kad nuimant švirkštą vaistas neišsiliėtų.

13 Atsukite užpildytą švirkštą nuo flakono



Laikykite flakono adapterį ir atsukite švirkštą nuo flakono.

Išmeskite švirkštą į aštriems daiktams skirtą talpyklę.

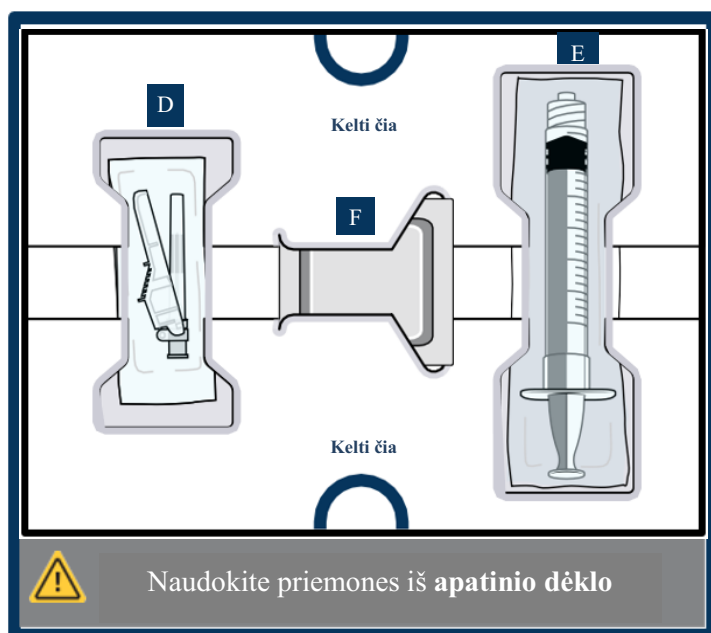


Dabar turite paruoštą vaisto flakoną ir esate pasiruošę atlikti kitus veiksmus.

Įtraukite Jums paskirtą dozę (Įtraukite)

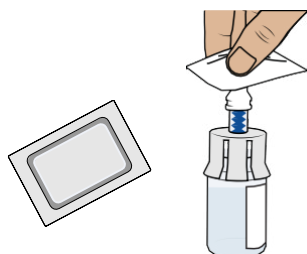
Kitiems veiksmams atlikti Jums reikės:

- sumaišyto vaisto flakono;
- priemonių iš apatinio dėklo.



14 Nuvalykite flakono adapterio viršų

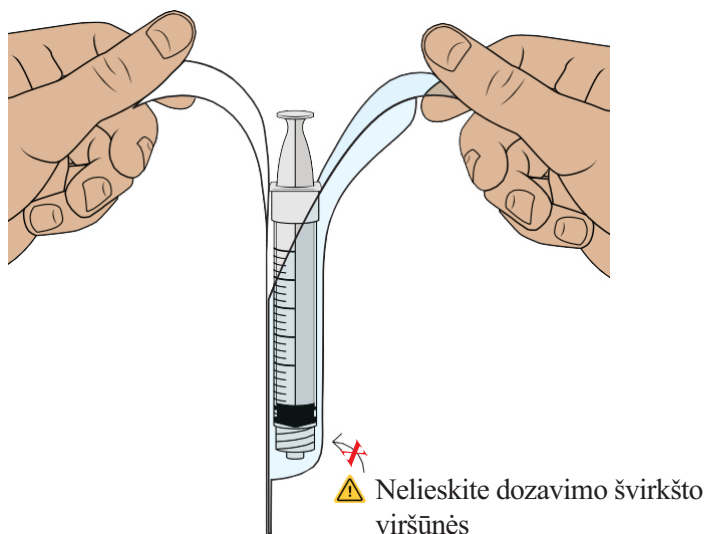
Naudodami naują alkoholiu suvilgytą tamponą iš apatinio dėklo, nuvalykite flakono adapterio viršų.



15 Išimkite tuščią dozavimo švirkštą iš jo pakuotės

Apatiniame dėkle suraskite tuščią dozavimo švirkštą ir išimkite jį iš pakuotės.

Šį dozavimo švirkštą naudosite pamatuoti Jums reikiamą vaisto kiekį (atsižvelgiant į Jums paskirtą dozę).



16 Įtraukite oro į dozavimo švirkštą

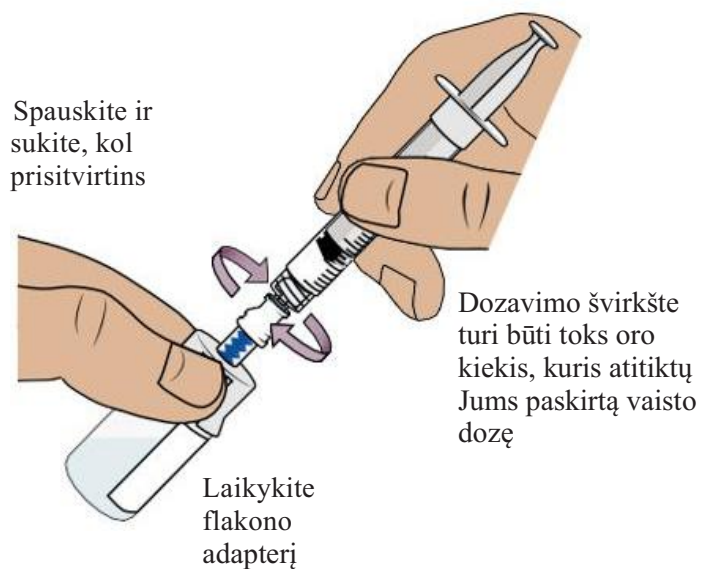
⚠ Privalote tai padaryti, kad užtikrintumėte, jog flakone esantis slėgis būtų tolygus ir galėtumėte įtraukti tikslią vaisto dozę.

Laikykite dozavimo švirkštą jo viršūnę nukreipę aukštyn ir atitraukite stūmoklį, kad į dozavimo švirkštą įtrauktumėte oro. Sustabdykite stūmoklį ties švirkšto padala „ml“, kuri rodo Jums paskirtą vaisto kiekį.



17 Pritvirtinkite dozavimo švirkštą prie flakono

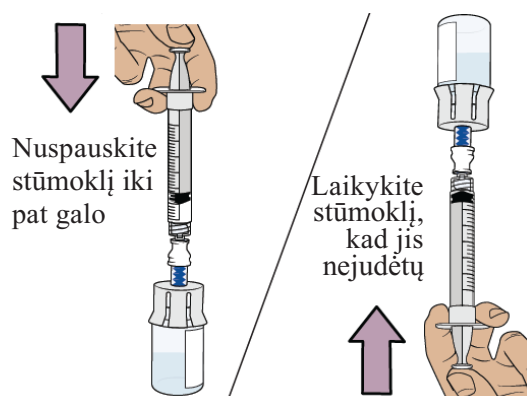
Laikydami flakono adapterį, prie jo prisukite dozavimo švirkštą, kol jis nebesisuks.



18 Įstumkite orą į flakoną ir apverskite flakoną dugnu aukštyn

Nuspauskite stūmoklį iki pat galo, kad į flakoną patektų visas oras.

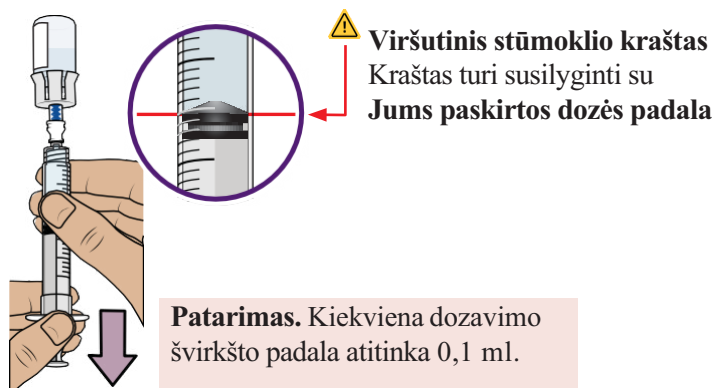
Tuomet nykščiu **laikykite stūmoklį, kad jis nejudėtų**, ir apverskite flakoną dugnu aukštyn.



19 Atitraukite stūmoklį ir įtraukite Jums paskirtą vaisto dozę

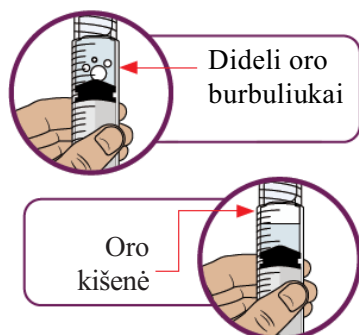
Dozavimo švirkštą ir flakoną laikykite dugnu aukštyn ir **lėtai atitraukite stūmoklį**.

Sustokite, kai įtrauksite reikiamą **vaisto kiekį „ml“**, atitinkantį Jums paskirtą dozę.



20 Patikrinkite, ar švirkšte neliko oro burbuliukų ir oro kišenių

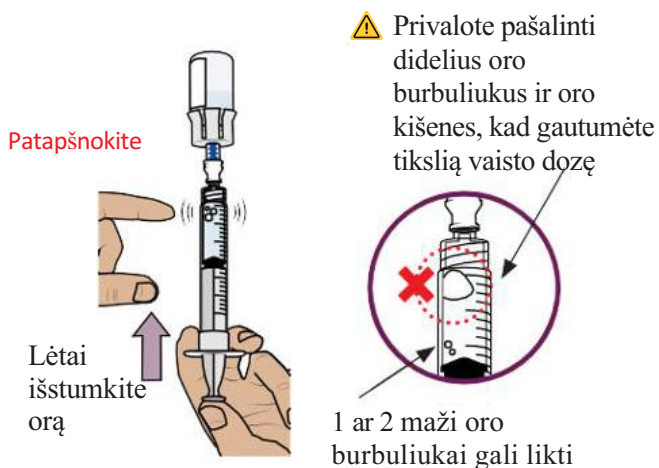
Patikrinkite, ar švirkšte nesimato didelių oro burbuliukų ar oro kišenių. Oro perteklių pašalinsite atlikdami tolesnius veiksmus.



21 Pašalinkite oro burbuliukus ir oro kišenes

Jeigu švirkšte pastebėsite oro burbuliukų ar oro kišenę, patapšnokite dozavimo švirkšto šoną, kad oras pakiltų aukštyn.

Lėtai spauskite stūmoklį aukštyn, kol pašalinsite oro perteklių.



22 Palyginkite įtraukto vaisto kiekį su Jums paskirta doze

Pašalinę visą oro perteklių, **palyginkite įtraukto vaisto kiekį su Jums paskirta doze.**

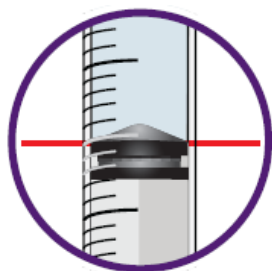
Jeigu švirkšte esantis vaisto kiekis neatitinka Jums paskirtos dozės, *lėtai* vėl atitraukite stūmoklį, kad įtrauktumėte reikiamą vaisto kiekį.



Pakartokite 19-21 veiksmus, kol įtrauksite **Jums paskirtą vaisto dozę** ir švirkšte nebeliks didelių oro burbuliukų.

23 Įsitikinkite, kad įtraukėte Jums paskirtą vaisto dozę

Prieš atlikdami kitus veiksmus, dar kartą patikrinkite ir įsitikinkite, kad į dozavimo švirkštą įtraukėte Jums paskirtą vaisto dozę.

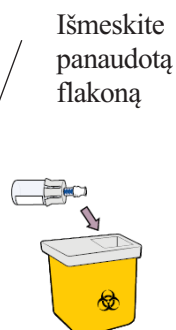


Viršutinis
stūmoklio kraštas
turi susilyginti su
**Jums paskirtos
dozės padala**

⚠ Jeigu įtrauktas vaisto kiekis neatitinka Jums paskirtos dozės, pakartokite 19-22 veiksmus.

24 Atsukite dozavimo švirkštą nuo flakono adapterio ir padėkite dozavimo švirkštą ant stalo

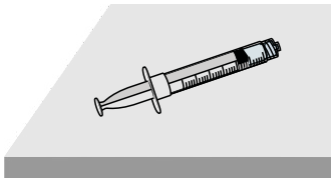
Laikykite
stūmoklį,
kad jis
nejudėtų



Išmeskite
panaudotą
flakoną

Viena ranka laikykite stūmoklį, kad jis nejudėtų. Kita ranka laikykite flakono adapterį ir atsukite pripildytą dozavimo švirkštą nuo flakono.

Flakoną išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę.

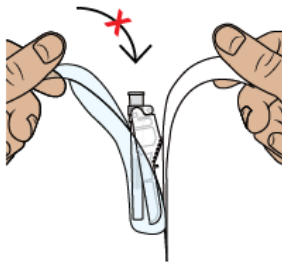


Padėkite užpildytą dozavimo švirkštą ant švaraus lygaus paviršiaus.

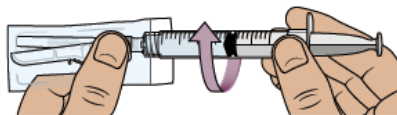
⚠ Nelieskite dozavimo švirkšto viršūnės ir nesilieskite ja prie jokių paviršių.

25 Pritvirtinkite injekcinę adatą

⚠ Nelieskite adatos jungties.



Apatiniame dėkle suraskite adatą ir atidarykite jos pakuotę.



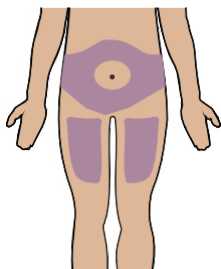
Neišėmę adatos iš jos pakuotės, **adatą suimkite už jos pagrindo** ir **prisukite prie dozavimo švirkšto**, kol ji daugiau nesisuks. Tuomet nuimkite adatos pakuotę.



Atlenkite adatos apsaugą, lenkdami nuo adatos švirkšto kryptimi paveikslėlyje nurodytu kampu. Padėkite dozavimo švirkštą ant švaraus lygaus paviršiaus.

⚠ Nenuimkite adatos dangtelio.

26 Pasirinkite ir nuvalykite injekcijos vietą



Pasirinkite injekcijos vietą pilvo arba viršutinėje šlaunies srityse. Jeigu vaisto leisite pilvo srityje, tai darykite bent 5 cm atstumu nuo bambos.

Kiekvienai injekcijai suleisti pasirinkite vis naują vietą.

⚠ Negalima vaisto leisti tose srityse, kurių oda pažeista, skausminga, kur yra kraujosruvų ar raudonų dėmių.

⚠ Vaisto negalima leisti pro drabužius.



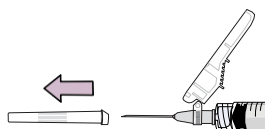
Nuvalykite injekcijos vietą nauju alkoholiu suvilgytu tamponu.

⚠ Nelieskite jau nuvalytos injekcijos vietos.

Dabar jau esate pasirengę suleisti vaisto.

Suleiskite vaisto (Suleiskite)

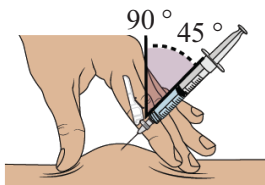
27 Suleiskite Jums paskirto vaisto



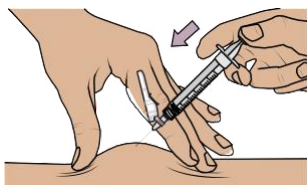
Nuimkite dangtelį nuo adatos tiesiu judesiu.

Dangtelį išmeskite.

⚠ Nelieskite švirkšto stūmoklio, kol nebūsate pasiruošę suleisti vaisto, kad neišstumtumėte vaisto.

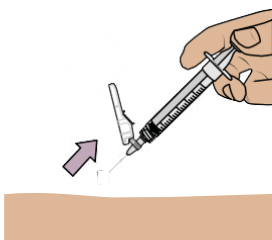


Švelniai **suimkite ir laikykite odos klostę** toje vietoje, kur ketinate suleisti vaisto. Įdurkite adatą **greitu smeigiamuoju judesiu 45-90° kampu**. Tokiu būdu įdursite adatą tiesiai po oda (vaisto suleisite po oda).

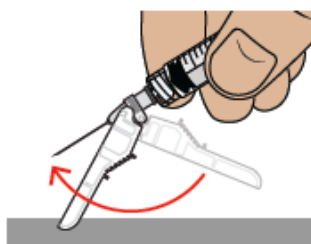


Nuspauskite stūmoklį iki pat galo lėtu judesiu, pastoviu spaudimu, kol iš dozavimo švirkšto išstumsite visą vaisto kiekį. **Įsitikinkite, kad suleidote visą vaisto kiekį.** Dabar galite atleisti odos klostę.

⚠ Pirštus visą laiką laikykite atokiau nuo adatos.



Laikydami nuspaustą stūmoklį, **ištraukite adatą iš odos** tokiu pat kampu, koku ją įdūrėte.



Uždėkite adatos apsaugą; tuo tikslu spauskite jos apsaugą į lygų paviršių, kol išgirsite „spragtelėjimą“ ir pamatysite, kad adata yra visiškai uždengta.



Išmeskite dozavimo švirkštą ir visas panaudotas priemones į aštriems daiktams skirtą talpyklę.

⚠ Nenuimkite adatos nuo dozavimo švirkšto.

Kaip tvarkyti Winrevair

Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką. Laikykitės vietinių nereikalingų vaistų tvarkymo reikalavimų, kadangi jie gali skirtis nuo bendrųjų toliau pateiktų rekomendacijų.

- Panaudotą flakoną (su likusiu Winrevair tirpalu), adatą, flakono ir adatos dangtelius bei panaudotus švirkštus išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę.
- Winrevair flakonų, švirkštų ar adatų negalima išmesti su buitinėmis atliekomis.
- **Jokių priemonių negalima naudoti pakartotinai.** Šis vaistas yra vienkartinis ir visas priemonės reikia naudoti tik vieną kartą.
- **Svarbu:** aštriems daiktams skirtą talpyklę visada laikykite vaikams ir naminiams gyvūnams nepasiekiamoje vietoje.



Jeigu neturite aštriems daiktams skirtos talpyklės, galite naudoti namų talpyklę, kuri:

- pagaminta iš tvirto plastiko,
- gali būti uždaryta sandariu nepraduriamu dangčiu, kad aštrūs daiktai negalėtų iškristi,
- stabiliai stovėtų vertikalioje padėtyje,
- būtų nepralaidi skysčiams ir
- būtų tinkamai pažymėta įspėjamaisiais ženklais, kad talpyklėje yra pavojingų atliekų.

Kai talpyklė beveik prisipildo, turėtumėte laikytis vietinių reikalavimų, kaip tinkamai išmesti šią talpyklę.

⚠ Talpyklės negalima naudoti pakartotinai.

Dažniausiai užduodami klausimai

Ką daryti, jeigu injekcijos vieta kraujuoja?

Nedelsdami uždėkite ant odos vatos gumulėlį ar tvarstį ir šiek tiek prispauskite. Jeigu kraujavimas nesustoja, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kur galima rasti man paskirtą vaisto dozę?

Jums paskirta vaisto dozė mililitrais („ml“) nurodyta recepte. Jeigu negalite rasti informacijos apie Jums paskirtą vaisto dozę, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ką daryti, jeigu šiek tiek vaisto pateko ant odos arba ant stalo paviršiaus?

Nedelsdami nuplaukite odos sritį ar paviršius muilu ir vandeniu.

Ką daryti, jeigu nesu tikras (-a), ar tinkamai suleidau man paskirtą vaisto dozę?

Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ką daryti, jeigu dozavimo švirkšto stūmoklis juda savaime, kai bandau įtraukti vaisto iš flakono?

Nesijaudinkite, jeigu stūmoklis šiek tiek savaime pajuda, kai į dozavimo švirkštą įtraukiate vaisto.

Viena ranka **laikykite stūmoklį, kad jis nejudėtų.**

Kita ranka atsukite flakoną nuo dozavimo švirkšto. Kai švirkštas atsuktas nuo flakono, galite saugiai paleisti stūmoklį.

Galite išvengti šio savaiminio stūmoklio judėjimo įstumdami oro į flakoną prieš tai, kai bandote įtraukti vaisto į dozavimo švirkštą. Išsamios instrukcijos nurodytos 16-23 veiksmuose.

Ką daryti, jeigu pakuotės dalys yra pažeistos ar pakitusios (pavyzdžiui, pakitusi tirpalo spalva, jis drumstas ar jame matyti dalelių)?

Jeigu pakuotės dalys pažeistos ar pakitusios, vaisto vartoti negalima. Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, kad gautumėte naują pakuotę.

Ką daryti, jeigu sumaišius vaistą ir pasukiojus flakoną vaisto tirpalas nėra skaidrus?

Jeigu pasukiojus vaisto flakoną maždaug 2 minutes ir palikus jį pastovėti dar 3 minutes, vaisto tirpalas išlieka drumstas arba jame yra gniužulėlių, miltelių ar kitokių dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, kad gautumėte naują pakuotę.

Ką daryti, jeigu sterilus vanduo negali būti išstumtas iš užpildyto švirkšto?

Patikrinkite, ar flakono adapteris tinkamai prijungtas prie flakono. Jei ne, laikykite flakoną ir stipriai įspauskite flakono adapterį bei įsitikinkite, kad flakono adapteris pradūrė guminį flakono kamštį.

Ką daryti, jeigu netyčia iškrito pakuotės dalis?

Nevartokite vaisto, jeigu kuri nors priemonė pažeista. Jeigu nesate tikri, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, kad gautumėte naują pakuotę.

Ar galima naudoti pakuotę, kuri buvo ne šaldytuve?

Jeigu nepanaudota pakuotė ilgą laiką tarpą buvo laikoma ne šaldytuve, prieš pradėdami vartoti vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Ar sumaišytą vaistą turiu suvartoti nedelsiant?

Rekomenduojama vaistą suleisti iškart, kai jis buvo paruoštas, tačiau ne vėliau kaip per 4 valandas nuo sumaišymo. Jeigu vaistas buvo laikomas ilgiau kaip 4 valandas, sumaišytą ir nesuvartotą vaistą išmeskite. Jeigu turite klausimų arba nesate tikras dėl vaisto paruošimo proceso, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kur galėtumėte gauti pagalbos ruošiant vaistą ir jį suleidžiant?

Jeigu turite klausimų apie tai, kaip tinkamai suleisti Winrevair arba Jums reikėtų daugiau informacijos, galite kreiptis į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, arba vietinį registruotojo atstovą. Kontaktiniai vietinio registruotojo atstovo duomenys pateikti Pakuotės lapelyje: informacijoje pacientui.

Ši brošiūra paskutinį kartą peržiūrėta MMMM m. {mėnesio} mėn.

Vartojimo instrukcijos

Winrevair 45 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (2 flakonų pakuotė)

Winrevair 60 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (2 flakonų pakuotė)

sotaterceptas (*sotaterceptum*)

SVARBU: prieš pradėdami vartoti šio vaisto, perskaitykite šią brošiūrą.

Vartojimo instrukcijos

Winrevair 45 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (2 flakonų pakuotė)

Winrevair 60 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (2 flakonų pakuotė)

Šioje brošiūroje pateikiamos instrukcijos apie tai, kaip paruošti ir suleisti Winrevair miltelius ir tirpiklį injekciniam tirpalui. Pakuotės lapelyje, kuris taip pat tiekiamas šioje pakuotėje, nurodyta visa Jums svarbi informacija.

Dozė parenkama pagal paciento kūno svorį

Skirtas tik leisti po oda (s.c.) (leisti tiesiai po oda)

Šioje brošiūroje: **(Svarbu)**

Svarbi informacija sveikatos priežiūros specialistams	3
Prieš pradėdant gydymą	4
Susipažinkite su vaisto pakuotės sudėtinėmis dalimis	6
Svarbi informacija, kurią reikia žinoti prieš leidžiant vaisto.....	8
Pakuotės laikymas	9
Pradžia.....	10
- Sumaišykite vaisto miltelius iki skystos formos	12
- Supilkite vaisto tirpalą iš abiejų flakonų į vieną	24
- Ištraukite Jums paskirtą dozę	30
- Suleiskite vaisto.....	36
Kaip tvarkyti Winrevair.....	38
Dažniausiai užduodami klausimai.....	40

! Svarbi informacija sveikatos priežiūros specialistams

Sveikatos priežiūros specialistas apmokys, kaip tinkamai paruošti ir suleisti Winrevair, pažingsniui vadovaudamasis šioje brošiūroje pateikiamomis „Vartojimo instrukcijomis“, bei nuspręs, ar pacientas arba jo globėjas geba savarankiškai paruošti ir suleisti Winrevair.

Įsitikinkite, kad pacientas arba jo globėjas gali teisingai atlikti toliau nurodytus veiksmus:

1. Paruošti vaistą
2. Supilti vaisto tirpalą iš abiejų flakonų
3. Pamatuoti reikiamą vaisto kiekį, atsižvelgiant į pacientui paskirtą dozę
4. Parinkti ir paruošti tinkamą injekcijos vietą
5. Suleisti vaisto po oda

Prieš pradėdant gydymą

Perskaitykite šią brošiūrą

Perskaitykite šias instrukcijas nuo pradžios iki pabaigos, prieš pradėdami vartoti Winrevair pirmąjį kartą bei prieš kiekvieną kitą vaisto suleidimą. Jose gali būti pateikiama naujos informacijos.

Vaistą pradėkite vartoti kartu su gydytoju arba slaugytoju

Nevartokite Winrevair, kol gydytojas arba slaugytojas Jums arba Jūsų globėjui neparodė, kaip reikia teisingai paruošti ir suleisti šį vaistą. Gydytojas arba slaugytojas turėtų Jums parodyti, kaip suleisti Winrevair, prieš Jums pirmą kartą tai darant savarankiškai.

Klausimai?

Jeigu turite klausimų apie tai, kaip tinkamai suleisti Winrevair, arba Jums reikia daugiau informacijos, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.



Kaip vartoti šį vaistą

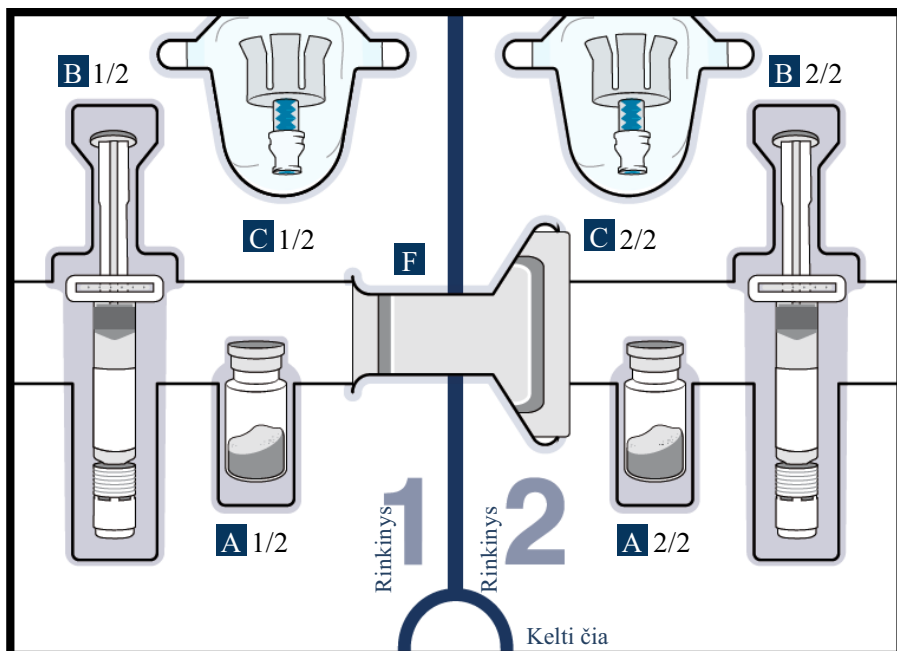
Prieš leisdami vaistą būtinai perskaitykite visas šioje brošiūroje pateiktas instrukcijas bei įsitikinkite, jog suleisite tinkamą vaisto dozę.

- **Sumaišykite** vaistą 1 flakone
- **Sumaišykite** vaistą 2 flakone
- **Supilkite** vaisto tirpalą iš abiejų flakonų į vieną
- **Ištraukite** Jums paskirtą dozę iš 2 flakono
- Tuomet jau būsite pasirengę **suleisti** vaisto

Atlikite kituose puslapiuose nurodytus veiksmus pažingsniui.

Susipažinkite su vaisto pakuotės sudėtinėmis dalimis

Viršutinis dėklas: naudokite šias priemones vaistui **sumaišyti**



A 2 Winrevair flakonai su vaisto milteliais

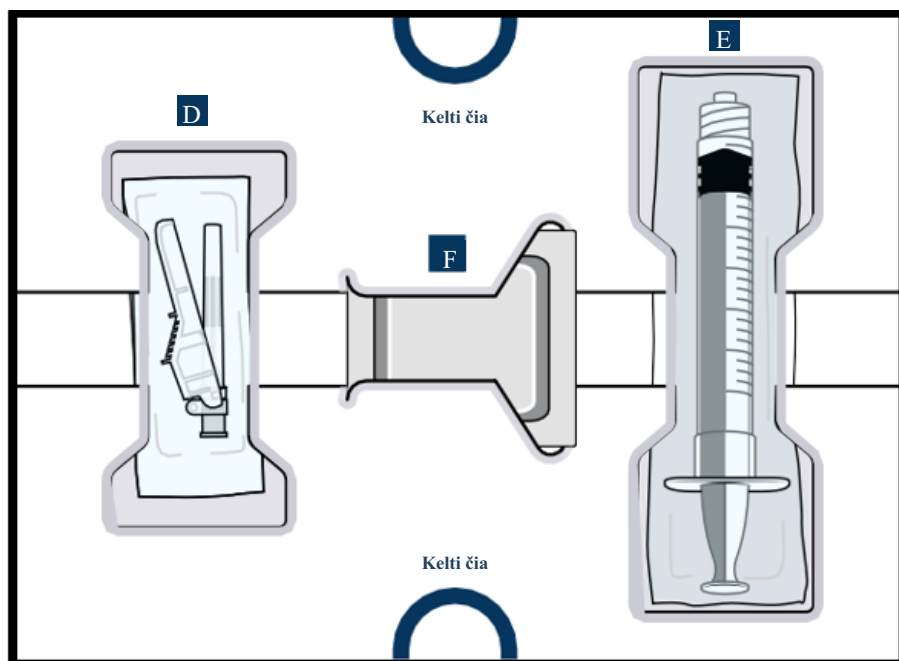


B 2 užpildyti švirkštai (su tirpikliu) su steriliu vandeniu, skirtu vaisto milteliams sumaišyti iki skystos formos



C 2 flakono adapteriai, skirti sujungti flakoną su švirkštu

Apatinis dėklas: naudokite šias priemones vaistui **suleisti**



D ■ 1 injekcinė adata



E ■ 1 tuščias dozavimo švirkštas, skirtas vaisto dozei išmatuoti,



F ■ 8 alkoholiu suvilgyti tamponai (po 4 kiekviename dėkle)

Svarbi informacija, kurią reikia žinoti prieš leidžiant vaisto

- Prieš vartojant šį vaistą būtina sumaišyti. Įsitikinkite, kad flakone esantys vaisto milteliai visiškai ištirpo, ir tik tuomet suleiskite vaisto.
- **Kiekvieną kartą vartodami vaisto patikrinkite Jums paskirtą dozę (vaisto kiekį „ml“). Jums paskirta dozė gali kisti.**
- Jums paskirtai vaisto dozei paruošti naudokite tik pakuotėje tiekiamas priemones.
- Neatidarykite pakuotės ir nesumaišykite vaisto, kol nebūsate pasirengę jo vartoti.
- **Jokių pakuotėje esančių priemonių negalima naudoti pakartotinai.** Suleidus vaisto, nepanaudotą vaistą ir visas panaudotas priemones reikia išmesti laikantis vietinių reikalavimų. Daugiau informacijos pateikiama 38-39 psl.

Pakuotės laikymas

- Visą vaisto pakuotę laikykite šaldytuve, tačiau pakuotės negalima užšaldyti.
- Vaistą ir visas priemones laikykite gamintojo pakuotėje bei saugokite nuo šviesos.
- Pakuotę laikykite vaikams ir naminiams gyvūnams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Pradžia

Pacientą ar jo globėją, kurie savarankiškai ruoš ir leis Winrevair, pirmiausia turi apmokyti sveikatos priežiūros specialistas, kad įsitikintų jų gebėjimu savarankiškai suleisti Winrevair.

1 Patikrinkite Winrevair ir jo tinkamumo laiką

Išimkite Winrevair pakuotę iš šaldytuvo.

✓ **Patikrinkite tinkamumo laiką ir apžiūrėkite, ar nėra pakuotės ar priemonių pažeidimo požymių.**

⚠ Jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs arba pakuotė pažeista, vaisto vartoti negalima. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, kad gautumėte naują pakuotę.

✓ **Įsitikinkite, kad paėmėte tą vaistą, kurį paskyrė gydytojas.**

2 Leiskite pakuotei sušilti iki kambario temperatūros, paimkite visas reikiamas priemones ir nusiplaukite rankas

Palaukite 15 minučių, kol pakuotė sušils iki kambario temperatūros.

Suleidus šalto vaisto, galite jausti didesnę skausmą.



15 minučių

Kartu su vaisto pakuote pasiruoškite šias toliau nurodytas priemones bei suraskite švarų lygų paviršių, ant kurio galėtumėte patogiai paruošti ir suleisti vaisto.

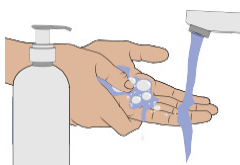


Aštriems
daiktams
skirta talpyklė



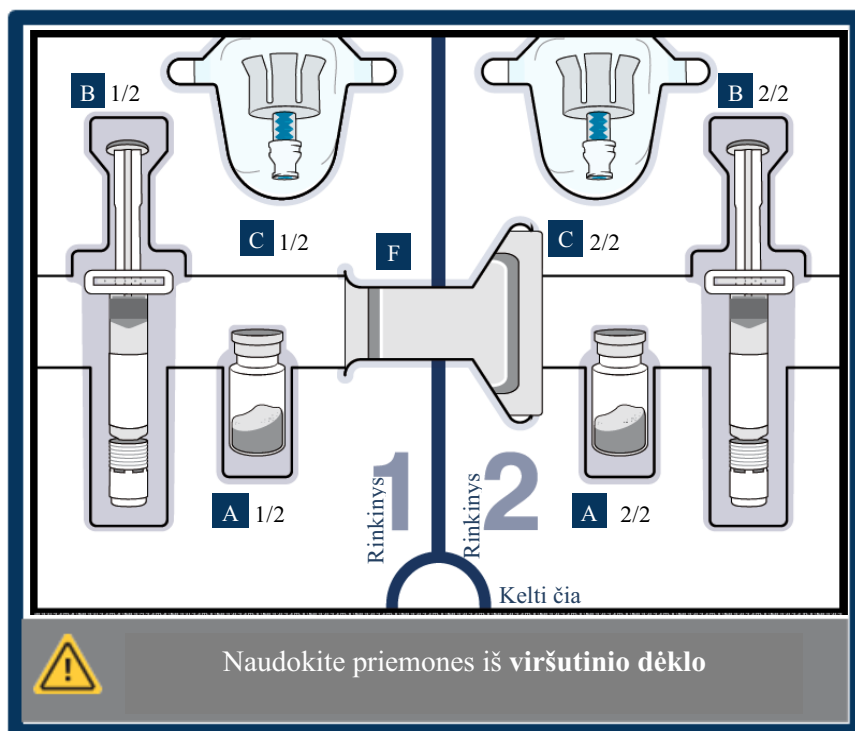
Marlė, vatos
gumulėlis
arba tvarstis

Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.

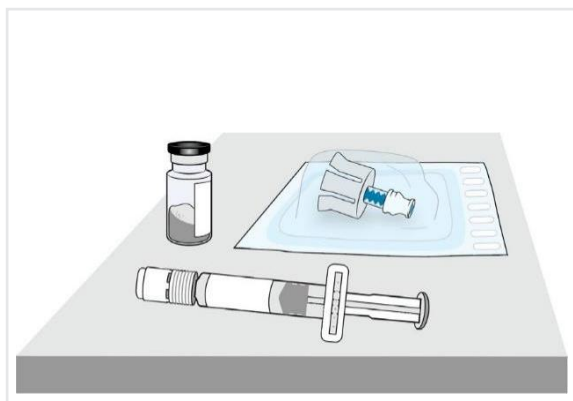


Sumaišykite vaisto miltelius iki skystos formos (Sumaišykite)

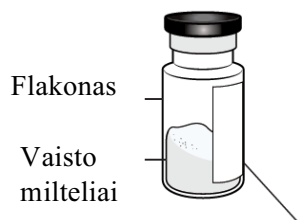
Pradėkite nuo viršutinio dėklo



3 Iš pakuotės išimkite 1-ąjį flakoną, 1-ąjį užpildytą švirkštą ir 1-ąjį flakono adapterį



4a Patikrinkite vaistą ir flakoną



Flakonas

Vaisto
milteliai

Tinkamumo laikas

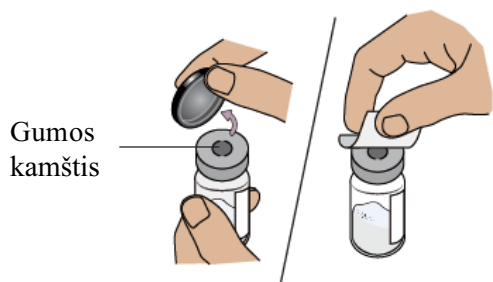
- ✓ Ar nepažeistas?
- ✓ Ar nematyti dalelių?
- ✓ Ar nepasibaigęs tinkamumo laikas?

Patikrinkite flakono etiketę ir **įsitikinkite, kad nepasibaigęs vaisto tinkamumo laikas.**

Apžiūrėkite vaisto miltelius. Jie turi būti baltos arba beveik baltos spalvos ir gali atrodyti kaip vientisas ar suskilęs gabaliukas.

⚠ Nevartokite vaisto, jei pasibaigęs jo tinkamumo laikas, flakonas pažeistas arba jame matoma dalelių.

4b Nuimkite plastikinį dangtelį ir nuvalykite flakoną

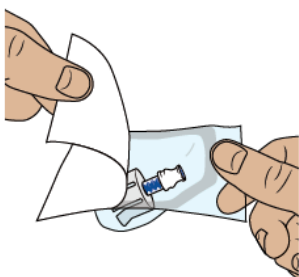


Nuimkite plastikinį dangtelį ir alkoholiu suvilgytu tamponu **nuvalykite flakono viršuje esantį gumos kamštį**.

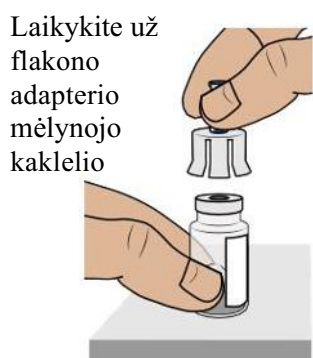
- ⚠ Nevartokite vaisto, jeigu flakonas neuždengtas plastikiniu dangteliu.
- ⚠ Nelieskite nuvalyto gumos kamščio.

Padėkite flakoną ant švaraus lygaus paviršiaus.

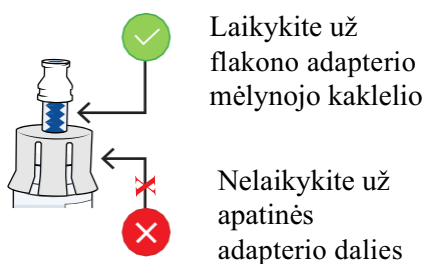
5a Pridėkite flakono adapterį prie flakono



Atidarykite flakono adapterio pakuotę ir išimkite ją iš pakuotės.



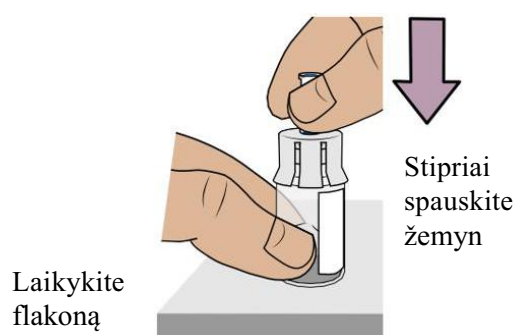
Norint pritvirtinti flakono adapterį:



Laikydami už mėlyno adapterio kaklelio, pridėkite flakono adapterį prie flakono viršaus.

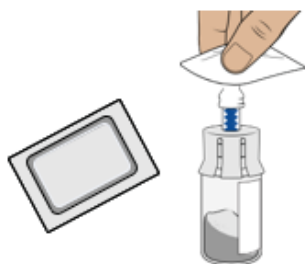
⚠ Nelieskite flakono adapterio vidinio paviršiaus, kad jis išliktų švarus ir nesusižeistumėte aštriais paviršiais.

5b Pritvirtinkite flakono adapterį prie flakono



Laikykite flakoną viena ranka. **Stipriai spauskite flakono adapterį žemyn**, kol jis įsispaus į flakoną (galite jausti nedidelį pasipriešinimą).

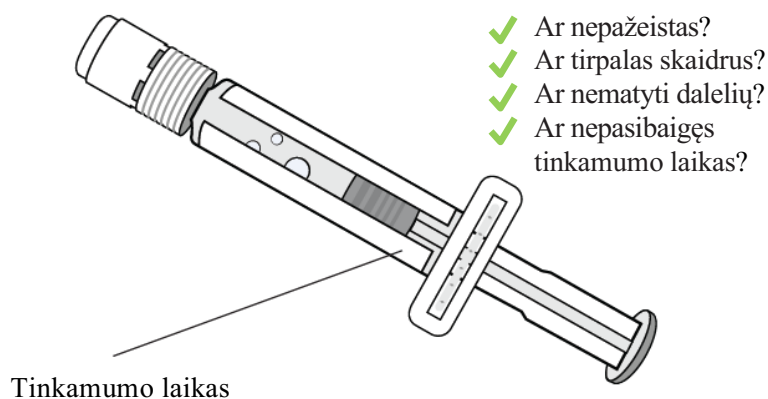
5c Nuvalykite flakono adapterį



Alkoholiu suvilgytu tamponu nuvalykite flakono adapterio viršūnę.

6 Patikrinkite užpildytą švirkštą

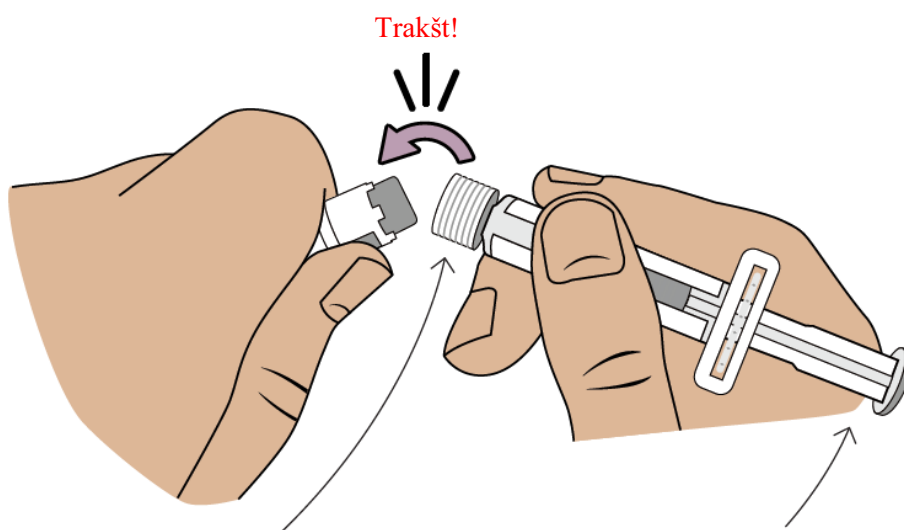
Įsitikinkite, kad nepasibaigęs švirkšto tinkamumo laikas. Apžiūrėkite ir įsitikinkite, kad užpildytame švirkšte esantis sterilus vanduo yra skaidrus.



⚠ Nenaudokite švirkšto, jeigu tirpalas drumstas, jame matoma dalelių, pakitusi jo spalva arba pasibaigęs tinkamumo laikas.

7 Nulaužkite baltą užpildyto švirkšto dangtelį

Nulaužkite užpildyto švirkšto dangtelį per perforacijos liniją.



⚠ Nelieskite užpildyto švirkšto viršūnės.

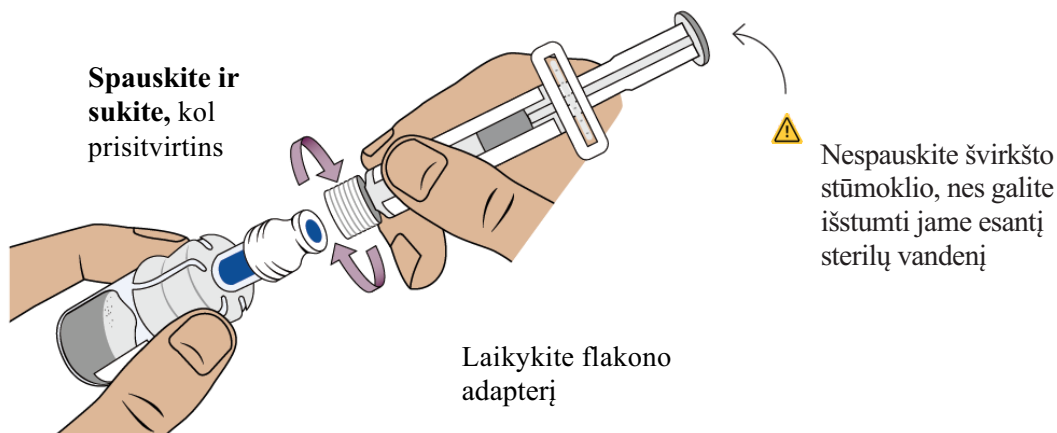
⚠ Nespauskite švirkšto stūmoklio, nes galite išstumti jame esantį sterilų vandenį.

8 Prijunkite užpildytą švirkštą prie flakono adapterio

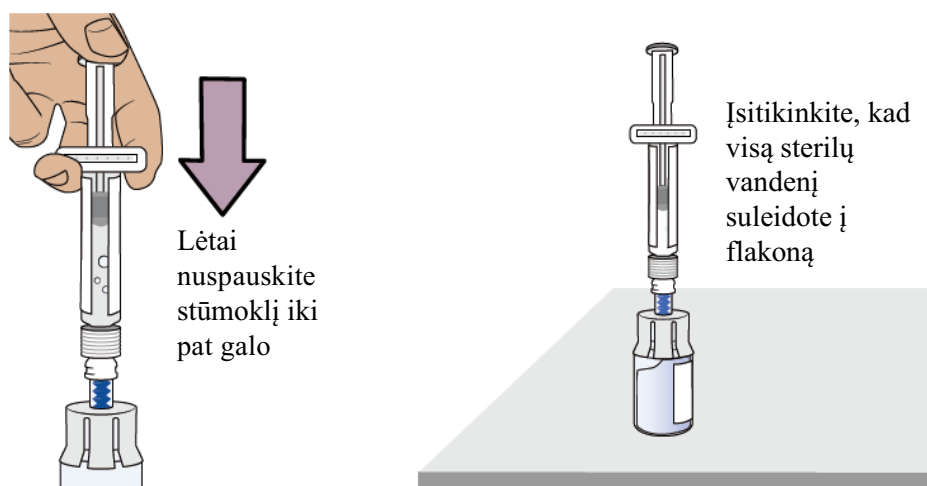
Dabar paimekite vaisto flakoną su prijungtu flakono adapteriu.

Pridėkite užpildyto švirkšto viršūnę prie flakono adapterio viršuje esančio mėlyno apskritimo.

Spauskite ir prisukite užpildytą švirkštą prie flakono adapterio, kol jis daugiau nesisuks. Sukdami švirkštą, įsitikinkite, kad jį tinkamai laikote ant flakono adapterio viršaus.



9 Suleiskite sterilų vandenį iš užpildyto švirkšto į flakoną



Lėtai nuspauskite stūmoklį iki pat galo ir suleiskite visą sterilų vandenį į flakoną (stūmoklis pakils aukštin; tai normalu).

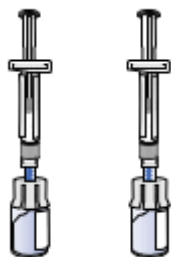
Palikite užpildytą švirkštą prijungtą prie flakono ir pastatykite ant lygaus paviršiaus.

10 Paruoškite 2-ąjį flakoną, 2-ąjį užpildytą švirkštą ir 2-ąjį flakono adapterį

Iš pakuotės išimkite 2-ąjį flakoną, 2-ąjį užpildytą švirkštą ir 2-ąjį flakono adapterį.

⚠ Svarbu:

Sugrįžkite į 13 puslapį ir pakartokite 4-9 veiksmus, kad paruoštumėte 2-ąjį flakoną.



1 flakonas 2 flakonas

Sustokite ir įsitikinkite, kad turite paruoštus tiek 1-ąjį, tiek ir 2-ąjį flakonus.

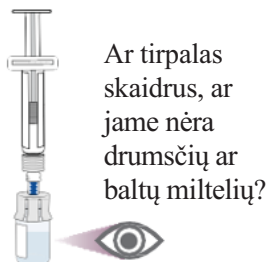
Jums reikės paruoštų abiejų flakonų, kad galėtumėte toliau tęsti 11 veiksmą.

11 Pasukiokite flakoną ir sumaišykite vaistą



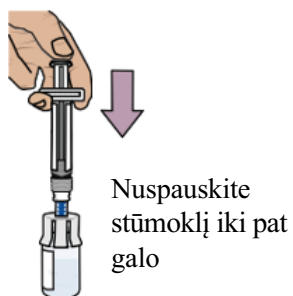
⚠ Nepurtykite flakonų.

Kiekvienoje rankoje laikykite po užpildytą švirkštą ir **švelniai pasukiokite abu flakonus sukamaisiais judesiais**, kol milteliai visiškai ištirps. Tai gali užtrukti iki **2 minučių**. **Negalima purtyti ar stipriai plakti.**



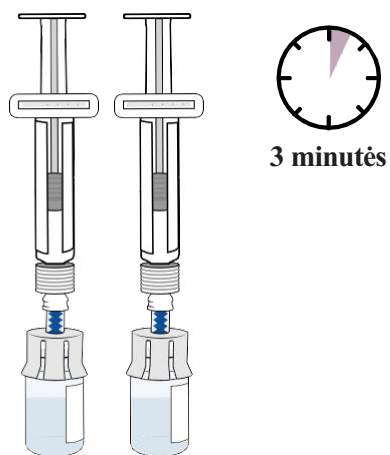
Ar tirpalas
skaidrus, ar
jame nėra
drumsčių ar
baltų miltelių?

Kai vaistas gerai išsimašo, jo tirpalas turi būti skaidrus. Jei taip nėra, pakartokite šį veiksmą, kol tirpalas taps skaidriu.



Kiekvienam flakonui vėl **nuspauskite stūmoklį žemyn** ir įsitikinkite, kad visas skystis yra flakone, kadangi dalis skysčio galėjo būti įtraukta atgal į švirkštą (stūmoklis pakils aukštyn; tai normalu).

12 Palaukite, kol išnyks burbuliukai

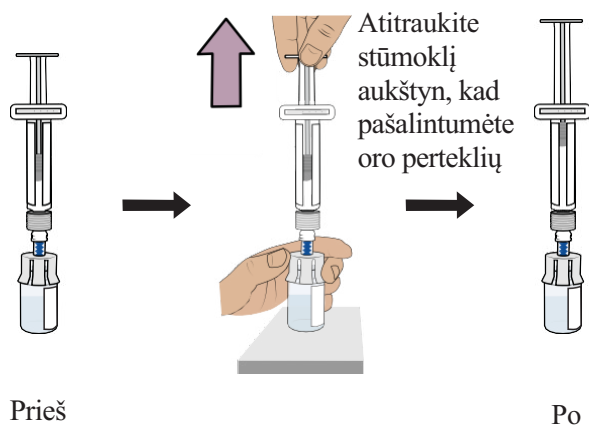


Padėkite abu flakonus ant lygaus paviršiaus ir palaukite, kol išnyks burbuliukai. Tai gali užtrukti iki 3 minučių.

- ⚠ Prieš tęsdami įsitikinkite, kad flakone esantis vaisto tirpalas:
- ✓ yra skaidrus ar opalescuojantis ir bespalvis ar rusvai gelsvas;
 - ✓ jame nėra drumsčių ar miltelių;
 - ✓ jame nėra didelių burbuliukų.

Normalu, jei aplink flakono kraštus bus susidariusių nedidelių putų (nedidelių burbuliukų).

13 Paruoškite flakoną, pašalindami oro perteklių

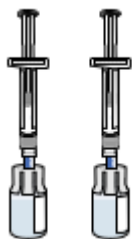


Atlikite šiuos veiksmus abiem flakonams. Laikydami flakoną vertikaliai aukštyn, **švelniai atitraukite stūmoklį aukštyn** iki pat švirkšto cilindro viršaus. Būkite atsargūs, kad neištrauktumėte stūmoklio iš švirkšto.

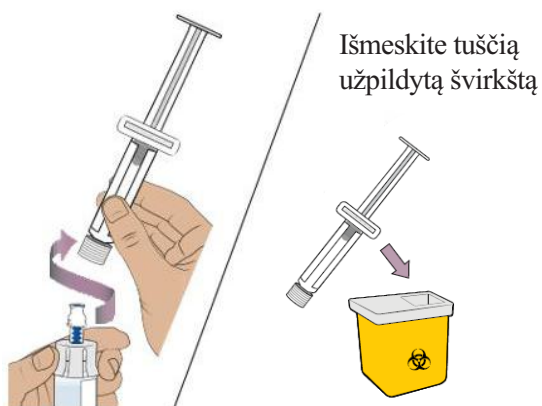
Patarimas: šiuo veiksmu pašalinsite oro perteklių iš flakono ir tokiu būdu sumažinsite flakono viduje esantį slėgį bei apsaugosite, kad nuimant švirkštą vaistas neišsiliėtų.

Svarbu:

⚠ Šį veiksmą atlikite **abiem** flakonams. Sustokite ir prieš tęsdami įsitikinkite, kad turite paruoštus **abu** flakonus.

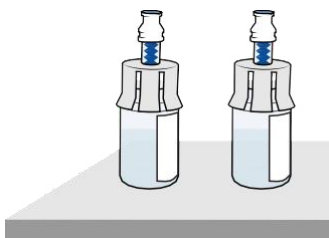


14 Atsukite užpildytą švirkštą nuo flakono



Laikykite flakono adapterius ir atsukite **abu** švirkštus nuo flakonų.

Išmeskite **abu** švirkštus į aštriems daiktams skirtą talpyklę.

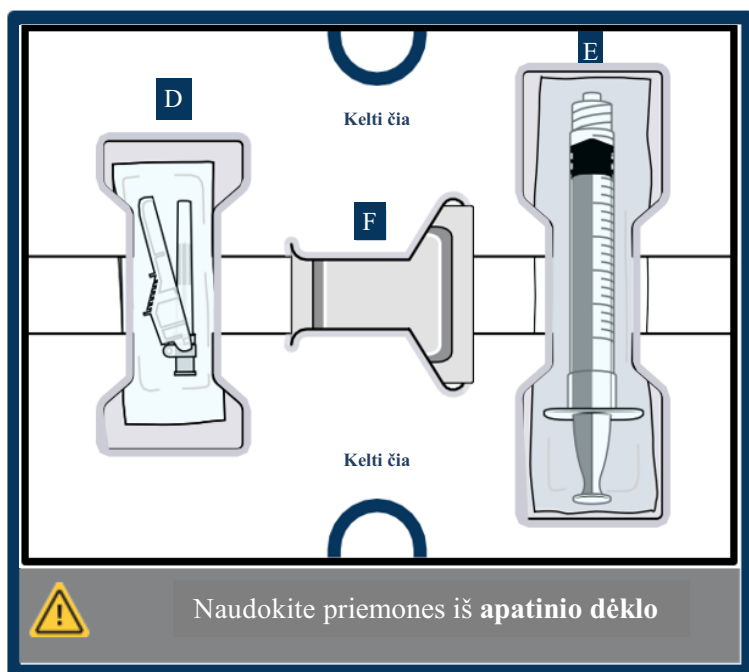


Dabar turite paruoštus 2 vaisto flakonus ir esate pasiruošę kitais veiksmais supilti vaisto tirpalą į vieną flakoną.

Supilkite vaisto tirpalą iš abiejų flakonų į vieną (Supilkite į vieną flakoną)

Kitiems veiksams atlikti Jums reikės:

- sumaišytų vaisto 1-ojo flakono ir 2-ojo flakono;
- priemonių iš apatinio dėklo.



15 Nuvalykite abiejų flakonų adapterių viršų

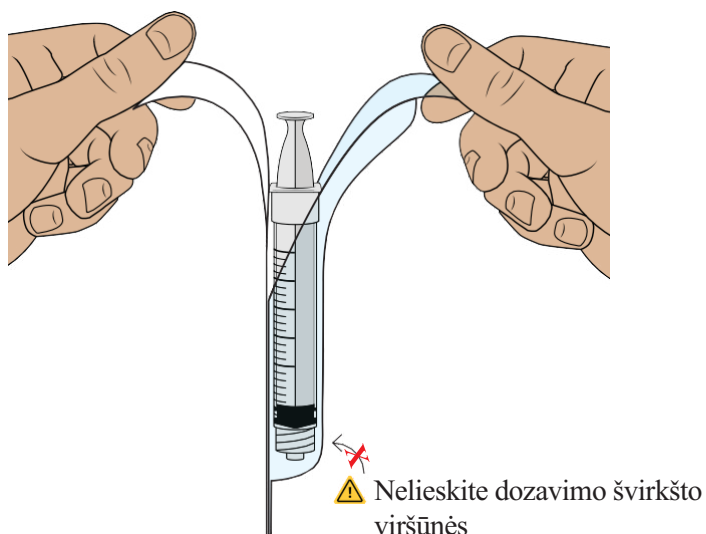
Naudodami 2 naujus alkoholiu suvilgytus tamponus iš apatinio dėklo, nuvalykite flakonų adapterių viršų.



16 Išimkite tuščią dozavimo švirkštą iš jo pakuotės

Apatiniame dėkle suraskite tuščią dozavimo švirkštą ir išimkite jį iš pakuotės.

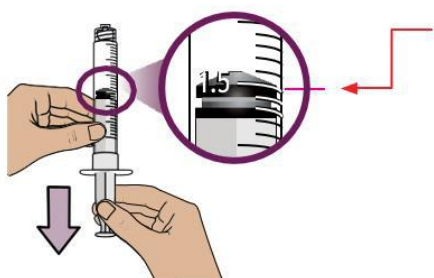
Šį dozavimo švirkštą naudosite pamatuoti Jums reikiamą vaisto kiekį (atsižvelgiant į Jums paskirtą dozę).



17 Įtraukite oro į dozavimo švirkštą

⚠ Privalote tai padaryti, kad užtikrintumėte, jog flakone esantis slėgis būtų tolygus ir galėtumėte įtraukti tikslią vaisto dozę.

Laikykite dozavimo švirkštą jo viršūnę nukreipę aukštyn ir atitraukite stūmoklį, kad į dozavimo švirkštą įtrauktumėte 1,5 ml oro.



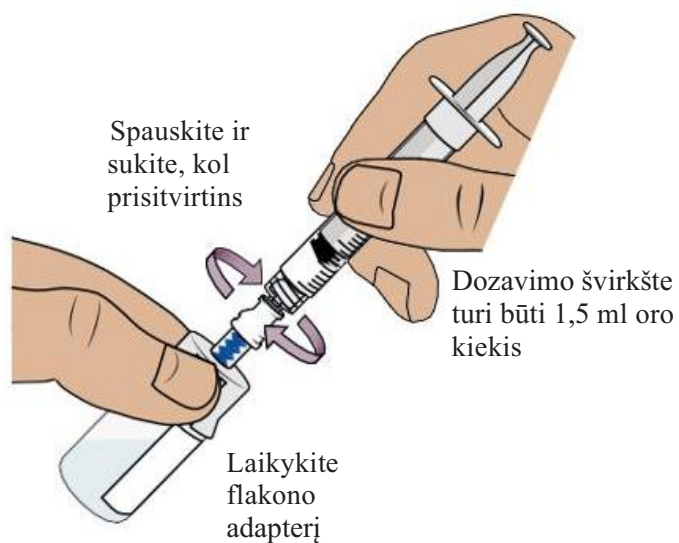
Viršutinis stūmoklio kraštas

Atitraukite stūmoklį, kol jo viršutinis kraštas susilygins su 1,5 ml padala

Patarimas. Kiekviena dozavimo švirkšto padala atitinka 0,1 ml.

18 Pritvirtinkite dozavimo švirkštą prie vieno iš flakonų

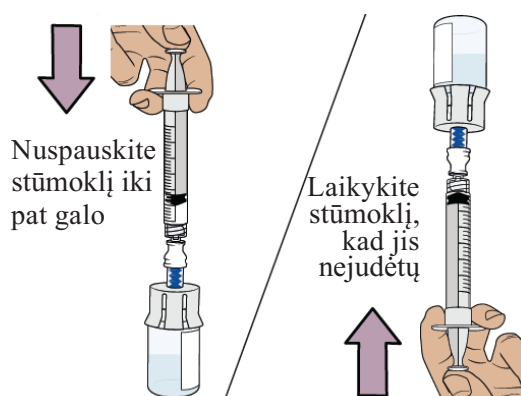
Laikydami flakono adapterį, prie jo prisukite dozavimo švirkštą, kol jis nebesisuks.



19 Įstumkite orą į flakoną ir apverskite flakoną dugnu aukštyn

Nuspauskite stūmoklį iki pat galo, kad į flakoną patektų visas oras.

Tuomet nykščiu **laikykite stūmoklį, kad jis nejudėtų**, ir apverskite flakoną dugnu aukštyn.



20 Įtraukite visą vaisto tirpalą iš 1-ojo flakono

Lėtai atitraukite stūmoklį. **Sustokite ties 1,5 ml padala.**

Tokiu būdu užtikrinsite, kad visas vaisto tirpalas įtrauktas iš flakono į dozavimo švirkštą.

⚠ Neįtraukite stūmoklio daugiau nei 1,5 ml padala. **Sustabdykite stūmoklį ties 1,5 ml padala.**

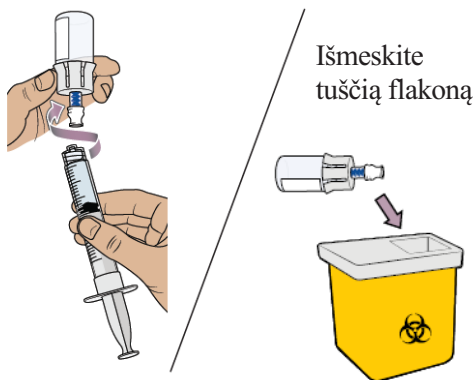
⚠ Elkitės atsargiai, kad neištrauktumėte stūmoklio iš dozavimo švirkšto.



21 Atsukite dozavimo švirkštą nuo 1-ojo flakono

Laikykite flakono adapterį ir atsukite pripildytą dozavimo švirkštą nuo flakono.

Tuščią flakoną išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę.



22 Pritvirtinkite dozavimo švirkštą prie 2-ojo flakono

Laikydami 2-ojo flakono adapterį, prie jo prisukite iš dalies pripildytą dozavimo švirkštą, kol jis nebesisuks.

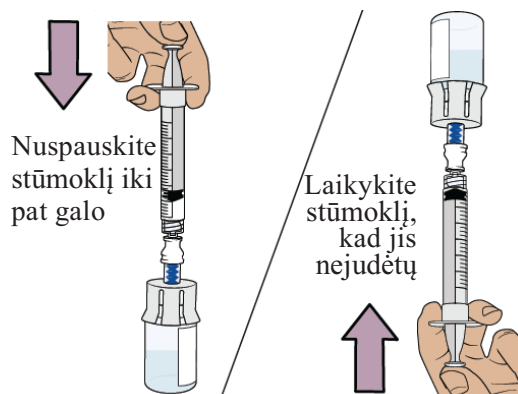
⚠ Nelieskite stūmoklio, nes gali išsilieti vaisto tirpalas



23 Suleiskite visą vaisto tirpalą į 2-ąjį flakoną ir apverskite flakoną dugnu aukštyn

Lėtai nuspauskite stūmoklį iki pat galo ir suleiskite **visą vaisto tirpalą į flakoną**, kad būtų paruošta tiksli vaisto dozė. Tokiu būdu abiejuose flakonuose esantis vaisto tirpalas bus supiltas į vieną flakoną.

Tuomet nykščiu **laikykite stūmoklį, kad jis nejudėtų**, ir apverskite flakoną dugnu aukštyn.

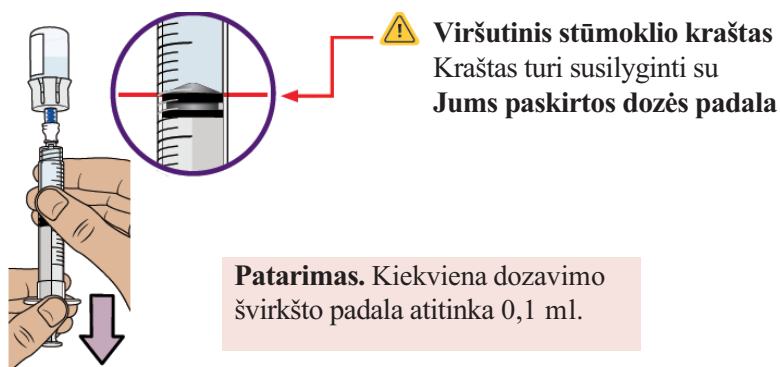


Įtraukite Jums paskirtą vaisto dozę (Įtraukite)

24 Atitraukite stūmoklį ir įtraukite Jums paskirtą vaisto dozę

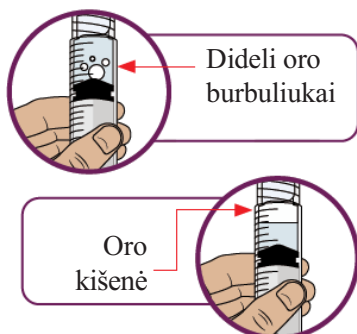
Dozavimo švirkštą ir flakoną laikykite dugnu aukštyn ir **lėtai atitraukite stūmoklį**.

Sustokite, kai įtrauksite reikiamą **vaisto kiekį „ml“**, atitinkantį Jums paskirtą dozę.



25 Patikrinkite, ar švirkšte neliko oro burbuliukų ir oro kišenių

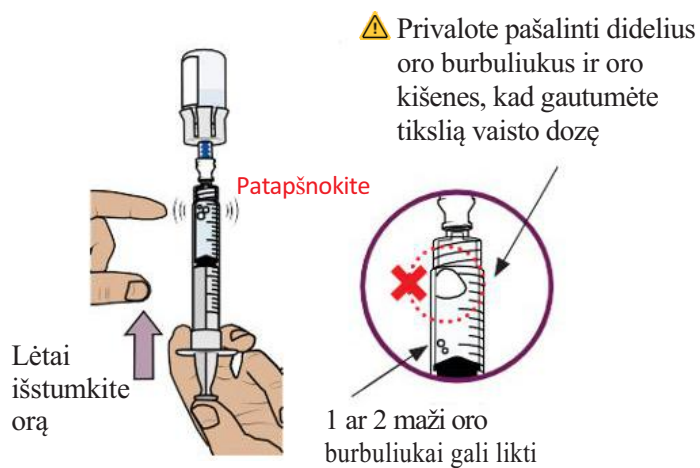
Patikrinkite, ar švirkšte nesimato didelių oro burbuliukų ar oro kišenių. Oro perteklių pašalinsite atlikdami tolesnius veiksmus.



26 Pašalinkite oro burbuliukus ir oro kišenes

Jeigu švirkšte pastebėsite oro burbuliukų ar oro kišenę, patapšnokite dozavimo švirkšto šoną, kad oras pakiltų aukščiau.

Lėtai spauskite stūmoklį aukštyn, kol pašalinsite oro perteklių.



27 Palyginkite įtraukto vaisto kiekį su Jums paskirta doze

Pašalinę visą oro perteklių, **palyginkite įtraukto vaisto kiekį su Jums paskirta doze.**

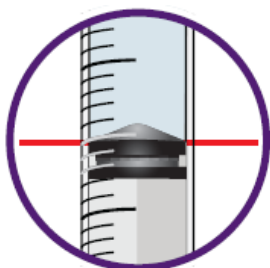
Jeigu švirkšte esantis vaisto kiekis neatitinka Jums paskirtos dozės, lėtai vėl atitraukite stūmoklį, kad įtrauktumėte reikiamą vaisto kiekį.



Pakartokite 24-26 veiksmus, kol įtrauksite **Jums paskirtą vaisto dozę** ir švirkšte nebeliks didelių oro burbuliukų.

28 Įsitikinkite, kad įtraukėte Jums paskirtą vaisto dozę

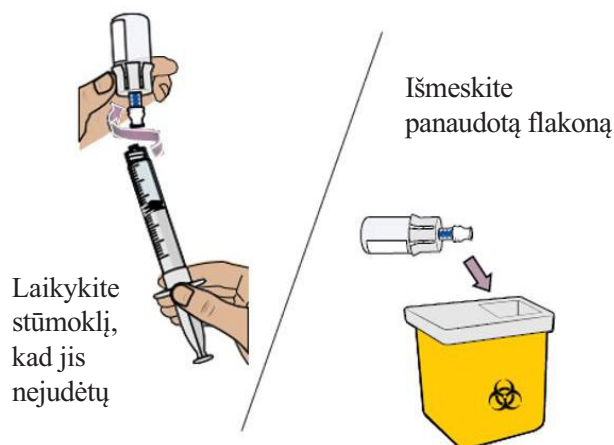
Prieš atlikdami kitus veiksmus, dar kartą patikrinkite ir įsitikinkite, kad į dozavimo švirkštą įtraukėte Jums paskirtą vaisto dozę.



Viršutinis stūmoklio kraštas turi susilyginti su **Jums paskirtos dozės padala**

⚠ Jeigu įtrauktas vaisto kiekis neatitinka Jums paskirtos dozės, pakartokite 24-27 veiksmus.

29 Atsukite dozavimo švirkštą nuo flakono adapterio ir padėkite dozavimo švirkštą ant stalo



Laikykite stūmoklį, kad jis nejudėtų

Išmeskite panaudotą flakoną

Viena ranka laikykite stūmoklį, kad jis nejudėtų. Kita ranka laikykite flakono adapterį ir atsukite pripildytą dozavimo švirkštą nuo flakono.

Flakoną išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę.

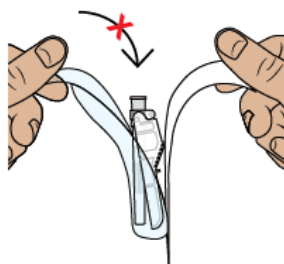


Padėkite užpildytą dozavimo švirkštą ant švaraus lygaus paviršiaus.

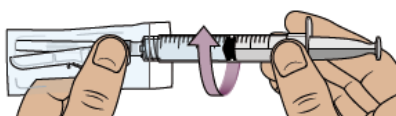
⚠ Nelieskite dozavimo švirkšto viršūnės ir nesilieskite ja prie jokių paviršių.

30 Pritvirtinkite injekcinę adatą

⚠ Nelieskite adatos jungties.



Apatiniame dėkle suraskite adatą ir atidarykite jos pakuotę.



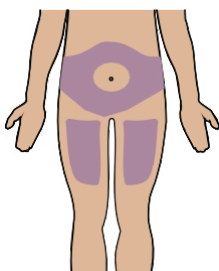
Neišėmę adatos iš jos pakuotės, **adatą suimkite už jos pagrindo** ir **prisukite prie dozavimo švirkšto**, kol ji daugiau nesisuks. Tuomet nuimkite adatos pakuotę.



Atlenkite adatos apsaugą, lenkdami nuo adatos švirkšto kryptimi paveikslėlyje nurodytu kampu. Padėkite dozavimo švirkštą ant švaraus lygaus paviršiaus.

⚠ Nenuimkite adatos dangtelio.

31 Pasirinkite ir nuvalykite injekcijos vietą



Pasirinkite injekcijos vietą pilvo arba viršutinėje šlaunies srityse. Jeigu vaisto leisite pilvo srityje, tai darykite bent 5 cm atstumu nuo bambos.

Kiekvienai injekcijai suleisti pasirinkite vis naują vietą.

⚠ Negalima vaisto leisti tose srityse, kurių oda pažeista, skausminga, kur yra kraujosruvų ar raudonų dėmių.

⚠ Vaisto negalima leisti pro drabužius.



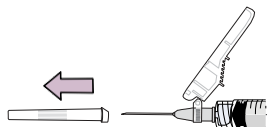
Nuvalykite injekcijos vietą nauju alkoholiu suvilgytu tamponu.

⚠ Nelieskite jau nuvalytos injekcijos vietos.

Dabar jau esate pasirengę suleisti vaisto.

Suleiskite vaisto

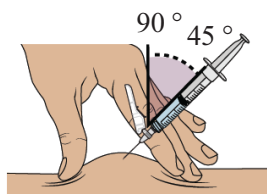
32 Suleiskite Jums paskirto vaisto (Suleiskite)



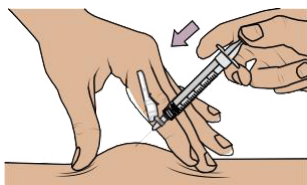
Nuimkite dangtelį nuo adatos tiesiu judesiu.

Dangtelį išmeskite.

⚠ Nelieskite švirkšto stūmoklio, kol nebūsate pasiruošę suleisti vaisto, kad neišstumtumėte vaisto.



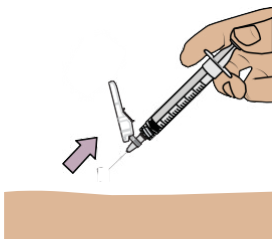
Švelniai **suimkite ir laikykite odos klostę** toje vietoje, kur ketinate suleisti vaisto. Įdurkite adatą **greitu smeigiamuoju judesiu 45-90° kampu**. Tokiu būdu įdursite adatą tiesiai po oda (vaisto suleisite po oda).



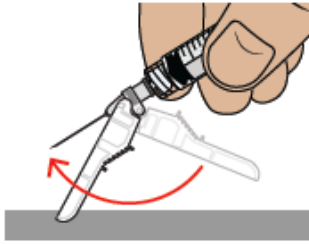
Nuspauskite stūmoklį iki pat galo lėtu judesiu, pastoviu spaudimu, kol iš dozavimo švirkšto išstumsite visą vaisto kiekį. **Įsitikinkite, kad suleidote visą vaisto kiekį.**

Dabar galite atleisti odos klostę.

⚠ Pirštus visą laiką laikykite atokiau nuo adatos.



Laikydami nuspaustą stūmoklį, **ištraukite adatą iš odos** tokiu pat kampu, koku ją įdūrėte.



Uždėkite adatos apsaugą; tuo tikslu spauskite jos apsaugą į lygų paviršių, kol išgirsite „spragtelėjimą“ ir pamatysite, kad adata yra visiškai uždengta.



Išmeskite dozavimo švirkštą ir visas panaudotas priemones į aštriems daiktams skirtą talpyklę.
⚠ Nenuimkite adatos nuo dozavimo švirkšto.

Kaip tvarkyti Winrevair

Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką. Laikykitės vietinių nereikalingų vaistų tvarkymo reikalavimų, kadangi jie gali skirtis nuo bendrųjų toliau pateiktų rekomendacijų.

- Panaudotą flakoną (su likusiu Winrevair tirpalu), adatą, flakono ir adatos dangtelius bei panaudotus švirkštus išmeskite į aštriems daiktams skirtą talpyklę.
- Winrevair flakonų, švirkštų ar adatų negalima išmesti su buitinėmis atliekomis.
- **Jokių priemonių negalima naudoti pakartotinai.** Šis vaistas yra vienkartinis ir visas priemones reikia naudoti tik vieną kartą.
- **Svarbu:** aštriems daiktams skirtą talpyklę visada laikykite vaikams ir naminiams gyvūnams nepasiekiamoje vietoje.



Jeigu neturite aštriems daiktams skirtos talpyklės, galite naudoti namų talpyklę, kuri:

- pagaminta iš tvirto plastiko,
- gali būti uždaryta sandariu nepraduriamu dangčiu, kad aštrūs daiktai negalėtų iškristi,
- stabiliai stovėtų vertikalioje padėtyje,

- būtų nepralaidi skysčiams ir
- būtų tinkamai pažymėta įspėjamaisiais ženklais, kad talpyklėje yra pavojingų atliekų.

Kai talpyklė beveik prisipildo, turėtumėte laikytis vietinių reikalavimų, kaip tinkamai išmesti šią talpyklę.

 Talpyklės negalima naudoti pakartotinai.

Dažniausiai užduodami klausimai

Ką daryti, jeigu injekcijos vieta kraujuoja?

Nedelsdami uždėkite ant odos vatos gumulėlį ar tvarstį ir šiek tiek prispauskite. Jeigu kraujavimas nesustoja, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kur galima rasti man paskirtą vaisto dozę?

Jums paskirta vaisto dozė mililitrais („ml“) nurodyta recepte. Jeigu negalite rasti informacijos apie Jums paskirtą vaisto dozę, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ką daryti, jeigu šiek tiek vaisto pateko ant odos arba ant stalo paviršiaus?

Nedelsdami nuplaukite odos sritį ar paviršius muilu ir vandeniu.

Ką daryti, jeigu nesu tikras (-a), ar tinkamai suleidau man paskirtą vaisto dozę?

Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ką daryti, jeigu dozavimo švirkšto stūmoklis juda savaime, kai bandau įtraukti vaisto iš flakono?

Nesijaudinkite, jeigu stūmoklis šiek tiek savaime pajuda, kai į dozavimo švirkštą įtraukiate vaisto.

Viena ranka **laikykite stūmoklį, kad jis nejudėtų.**

Kita ranka atsukite flakoną nuo dozavimo švirkšto. Kai švirkštas atsuktas nuo flakono, galite saugiai paleisti stūmoklį.

Galite išvengti šio savaiminio stūmoklio judėjimo įstumdami oro į flakoną prieš tai, kai bandote įtraukti vaisto į dozavimo švirkštą. Išsamios instrukcijos nurodytos 17-28 veiksmuose.

Ką daryti, jeigu pakuotės dalys yra pažeistos ar pakitusios (pavyzdžiui, pakitusi tirpalo spalva, jis drumstas ar jame matyti dalelių)?

Jeigu pakuotės dalys pažeistos ar pakitusios, vaisto vartoti negalima. Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, kad gautumėte naują pakuotę.

Ką daryti, jeigu sumaišius vaistą ir pasukiojus flakoną vaisto tirpalas nėra skaidrus?

Jeigu pasukiojus vaisto flakoną maždaug 2 minutes ir palikus jį pastovėti dar 3 minutes, vaisto tirpalas išlieka drumstas arba jame yra gniužulėlių, miltelių ar kitokių dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, kad gautumėte naują pakuotę.

Ką daryti, jeigu sterilus vanduo negali būti išstumtas iš užpildyto švirkšto?

Patikrinkite, ar flakono adapteris tinkamai prijungtas prie flakono. Jei ne, laikykite flakoną ir stipriai įspauskite flakono adapterį bei įsitikinkite, kad flakono adapteris pradūrė guminį flakono kamštį.

Ką daryti, jeigu netyčia iškrito pakuotės dalis?

Nevartokite vaisto, jeigu kuri nors priemonė pažeista. Jeigu nesate tikri, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, kad gautumėte naują pakuotę.

Ar galima naudoti pakuotę, kuri buvo ne šaldytuve?

Jeigu nepanaudota pakuotė ilgą laiko tarpą buvo laikoma ne šaldytuve, prieš pradėdami vartoti vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Ar sumaišytą vaistą turiu suvartoti nedelsiant?

Rekomenduojama vaistą suleisti iškart, kai jis buvo paruoštas, tačiau ne vėliau kaip per 4 valandas nuo sumaišymo. Jeigu vaistas buvo laikomas ilgiau kaip 4 valandas, sumaišytą ir nesuvartotą vaistą išmeskite. Jeigu turite klausimų arba nesate tikras dėl vaisto paruošimo proceso, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kur galėtumėte gauti pagalbos ruošiant vaistą ir jį suleidžiant?

Jeigu turite klausimų apie tai, kaip tinkamai suleisti Winrevair arba Jums reikėtų daugiau informacijos, galite kreiptis į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, arba vietinį registruotojo atstovą. Kontaktiniai vietinio registruotojo atstovo duomenys pateikti Pakuotės lapelyje: informacijoje pacientui.

Ši brošiūra paskutinį kartą peržiūrėta MMMM m. {mėnesio} mėn.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Winrevair 45 mg milteliai injekciniam tirpalui

Winrevair 60 mg milteliai injekciniam tirpalui

sotaterceptas (*sotaterceptum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Winrevair ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Winrevair
3. Kaip leidžiamas Winrevair
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Winrevair
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Winrevair ir kam jis vartojamas

Winrevair sudėtyje yra veikliosios medžiagos sotatercepto.

Šis vaistas kartu su kitais gydymo metodais vartojamas **suaugusių pacientų** plaučių arterinės hipertenzijos (PAH) gydymui. PAH yra tam tikro tipo liga, kai Jūsų plaučių arterijose padidėja kraujospūdis. Sergant PAH, šios arterijos susiaurėja, todėl širdžiai tampa sunkiau pumpuoti kraują šiomis kraujagyslėmis ir pasireiškia tokie simptomai, kaip nuovargis, svaigulys bei pasunkėjęs kvėpavimas.

Winrevair veikia PAH sukeliančias priežastis, atsakingas už Jūsų plaučių arterijų susiaurėjimą, todėl širdžiai tampa lengviau pumpuoti kraują į Jūsų plaučius ir sulėtėja Jūsų ligos progresavimas. Vaistas gali palengvinti Jūsų patiriamus PAH simptomus, padėti Jums ilgiau išgyventi ir sumažinti poreikį Jums atlikti plaučių transplantaciją ar gydytis ligoninėje dėl PAH pablogėjimo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Winrevair

Winrevair vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija sotaterceptui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu atlikus kartotinius tyrimus Jūsų kraujyje nustatomas labai mažas trombocitų skaičius.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Winrevair gali didinti hemoglobino kiekį Jūsų kraujyje, mažinti trombocitų skaičių Jūsų kraujyje bei didinti sunkaus kraujavimo pasireiškimo riziką.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Winrevair ir jo vartojimo metu, jeigu:

- **Jūsų kraujyje yra padidėjęs hemoglobino** (raudonosios kraujo ląstelės esančio baltymo, kuris perneša deguonį) **kiekis**.
Tai gali padidinti pavojų susidaryti kraujo krešuliams, kurie gali užkimšti kraujagysles. Gydytojas Jums reguliariai atliks kraujo tyrimus ir patikrins hemoglobino kiekį, prieš Jums suleidžiant kiekvieną iš pirmųjų 5 dozių arba prireikus ilgesnį laiką prieš suleidžiant kiekvieną Winrevair dozę bei reguliariai vėliau, kol vartosite šio vaisto;
- **Jūsų kraujyje yra sumažėjęs trombocitų** (kraujui krešėti padedančių kraujo plokštelių) **skaičius**.
Dėl to gali padidėti polinkis kraujuoti, užsistėti kraujavimas susižeidus ar pasireikšti kraujavimas iš nosies. Gydytojas Jums reguliariai atliks kraujo tyrimus ir patikrins trombocitų skaičių, prieš Jums suleidžiant kiekvieną iš pirmųjų 5 dozių arba prireikus ilgesnį laiką prieš suleidžiant kiekvieną Winrevair dozę bei reguliariai vėliau, kol vartosite šio vaisto. Jeigu atlikus kartotinius tyrimus Jūsų kraujyje nustatomas labai mažas trombocitų skaičius, gydytojas Jūsų gydyti nepradės;
- **Jums pasireiškia stipraus kraujavimo požymių ir simptomų:**
 - nuolatinis galvos skausmas,
 - pykinimas,
 - silpnumas,
 - juodos spalvos ar degutą primenančios išmatos,
 - kraujas išmatose,
 - vemiant ar kosint pasirodantis šviesiai raudonos spalvos kraujas,
 - nuolatinis spazminis pilvo skausmas,
 - stiprus nugaros skausmas,
 - nenormaliai gausios mėnesinės.

Tai yra stipraus kraujavimo požymiai ir simptomai, kurių gali pasireikšti tuomet, jei vartojate Winrevair, ir kurių gali dažniau pasireikšti tuomet, kai Winrevair vartojate kartu su tam tikrais kitais vaistais. Gydytojas Jums nurodys, kaip atpažinti šiuos požymius ir simptomus. Pasitarkite su gydytoju, jeigu pastebėtumėte bet kurių iš šių požymių ar simptomų. Dėl stipraus kraujavimo gali reikėti Jus hospitalizuoti, skirti kraujo perpylimą ar kitokį gydymą, o taip pat tai gali lemti pavojų gyvybei.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima leisti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Nėra žinoma, ar šis vaistas saugus ir veiksmingas jaunesniems kaip 18 metų asmenims.

Kiti vaistai ir Winrevair

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Winrevair gali pakenkti Jūsų vaisiui (negimusiam kūdikiui).

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Prieš Jums paskirdamas gydymą, gydytojas turi nurodyti atlikti nėštumo nustatymo testą. Jūs taip pat turite naudoti veiksmingas apsaugojimo nuo nėštumo (kontracepcijos) priemones gydymosi metu ir dar bent 4 mėnesius po paskutinės Winrevair dozės vartojimo. Dėl Jums tinkamiausių kontracepcijos priemonių pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu šio vaisto vartojimo metu pastotumėte arba manytumėte, kad galite būti nėščia.

Žindymas

Nežinoma, ar Winrevair išsiskiria į motinos pieną. Negalima žindyti gydymosi metu ir dar bent 4 mėnesius po paskutinės Winrevair dozės vartojimo. Dėl tinkamiausio kūdikio maitinimo būdo pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vaisingumas

Winrevair gali sutrikdyti moterų ir vyrų vaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad šis vaistas galėtų veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Winrevair sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Winrevair sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto paruošto tirpalo mililitre yra 0,20 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiški bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip leidžiamas Winrevair

Rekomenduojamas dozavimo grafikas yra po vieną vaisto injekciją (suleidimą) kas 3 savaites.

Gydytojas stebės Jums skiriamą dozę

- Jums skiriama Winrevair dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio ir kraujo tyrimų rezultatų. Jums bus skiriama pirmoji 0,3 mg/kg dozė, o vėliau dozė bus didinama iki 0,7 mg/kg.
- Prieš paskirdamas kiekvieną iš pirmųjų 5 dozių arba prireikus ilgesnį laiką prieš suleidžiant kiekvieną dozę ir reguliariai gydymo Winrevair metu, gydytojas skirs atlikti kraujo tyrimus. Tai reikalinga tam, kad gydytojas galėtų stebėti Jūsų būklę ir nustatyti Jums tinkamiausią vaisto dozę.
- Gydytojas gali pakeisti Jums skiriamą vaisto dozę, atidėti vaisto leidimą ar visiškai nutraukti gydymą, atsižvelgdamas į tai, kaip Winrevair Jus veikia.

Kaip Jums bus leidžiamas Winrevair

Winrevair Jums bus leidžiamas po oda (poodinės [s.c.] injekcijos būdu) tik šiose injekcijų srityse:

- **pilvo srityje**, bent 5 cm nuo bambos, **arba**
- **viršutinėje šlaunies srityje**, **arba**
- **žasto srityje**.

Ką daryti, jeigu Jums buvo suleista per didelė Winrevair dozė?

Kadangi šio vaisto Jums suleis gydytojas arba kitas sveikatos priežiūros specialistas, labai mažai tikėtina, kad Jums būtų paskirta netinkama Winrevair dozė. Tačiau tais atvejais, jeigu kas nors Jums kelia susirūpinimą, turėtumėte nedelsdami kreiptis į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pamiršus atvykti vizitui Winrevair suleidimui

Jeigu praleidote vizitą, kurio metu turėjo būti suleistas Winrevair, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir sutarkite kito vizito datą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, jeigu pastebėtumėte, kad:

- padidėjo polinkis kraujuoti, užsitęsė kraujavimas susižeidus ar pasireiškė kraujavimas iš nosies. Tai gali būti sumažėjusio trombocitų skaičiaus kraujyje (trombocitopenijos) požymiai. Šiuos pokyčius parodys Jums atlikto kraujo tyrimo rezultatai.

Be to, gydytojas reguliariai atliks Jūsų kraujo tyrimus, kad galėtų nustatyti, ar Jums:

- yra padidėjęs hemoglobino kiekis.

Šių anksčiau nurodytų sunkių šalutinių reiškinių gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, jeigu pastebėtumėte bet kuriuos iš toliau nurodytų reiškinių.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- kraujavimas iš nosies;
- smulkus venų ar plonų kraujagyslių tinklas, kuris atrodo kaip rožinės ar raudonos linijos ant odos (telangiectazija);
- viduriavimas;
- svaigulys;
- odos išbėrimas;
- kraujavimas iš dantenų;
- nugaros skausmas;
- kraujavimas iš virškinimo trakto (skrandžio, žarnyno ar tiesiosios žarnos), kuris gali pasireikšti kaip vėmimas krauju ar tuštinimasis krauju.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- padidėjęs kraujospūdis;
- odos paraudimas;
- šviesesnės spalvos ar baltos dėmės ant odos (odos hipopigmentacija);
- injekcijos vietos niežėjimas;
- šlapimo takų (inkstų, šlapimo pūslės ar šlaplės) infekcija, dėl kurios gali pasireikšti apatinės nugaros srities ar pilvo skausmas bei deginimo pojūtis šlapinantis;
- trapios ar išsiplėtusios storosios žarnos kraujagyslės (storosios žarnos angioektazija).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- intrapulmoninis šuntas (būklė, kai kraujas aplenkia įprastą kelią per plaučius, todėl į organizmą gali patekti mažiau deguonies).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- skysčių susikaupimas aplink širdį (skysčių susikaupimas perikardo ertmėje).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Winrevair

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštą vaistą (sumaišius miltelius su steriliu vandeniu) reikia suvartoti nedelsiant, tą reikia padaryti ne vėliau kaip per 4 valandas nuo paruošimo.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Nesuvartotą vaistą ar atliekas, įskaitant vaisto paruošimui ir suleidimui panaudotas priemones, reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Winrevair sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra sotaterceptas. Kiekviename flakone yra 45 mg arba 60 mg sotatercepto. Po paruošimo kiekviename tirpalo mililitre yra 50 mg sotatercepto.
- Pagalbinės medžiagos yra citrinų rūgštis monohidratas (E330), natrio citratas (E331) (žr. 2 skyrių „Winrevair sudėtyje yra natrio“), polisorbato 80 (E433) (žr. 2 skyrių „Winrevair sudėtyje yra polisorbato 80“) ir sacharozė.

Winrevair išvaizda ir kiekis pakuotėje

Winrevair tiekiamas kaip milteliai injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai). Balti ar beveik balti milteliai tiekiami 2 ml tūrio stiklo flakone, kuriame yra 45 mg arba 60 mg sotatercepto.

Winrevair 45 mg tiekiamas:

- pakuotėje, kurioje yra 1 flakonas su 45 mg miltelių;
- pakuotėje, kurioje yra 2 flakonai su 45 mg miltelių.

Winrevair 60 mg tiekiamas:

- pakuotėje, kurioje yra 1 flakonas su 60 mg miltelių;
- pakuotėje, kurioje yra 2 flakonai su 60 mg miltelių.

Registruotojas ir gamintojas

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. + 370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 277 050 000

dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@msd.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Winrevair miltelius injekciniam tirpalui prieš vartojimą reikia paruošti ir suleisti vienos injekcijos būdu, atsižvelgiant į paciento kūno svorį (žr. Preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių, kuriame pateikiamos paruošimo ir skyrimo instrukcijos).

Paruošimo instrukcijos

- Prieš pradėdami ruošti išimkite pakuotę iš šaldytuvo ir palaukite 15 minučių, kol vaistinis preparatas sušils iki kambario temperatūros.
- Patikrinkite flakoną ir įsitikinkite, kad vaistinio preparato tinkamumo laikas nepasibaigęs. Milteliai turi būti baltos ar beveik baltos spalvos ir gali atrodyti kaip vientisas ar suskilęs gabaliukas.
- Nuo flakono, kuriame yra miltelių, nuimkite dangtelį ir alkoholiu suvilgytu tamponu nuvalykite gumos kamštį.
- Flakono turinį ištirpinkite steriliu injekciniu vandeniu:
 - į kiekvieną Winrevair 45 mg flakoną suleiskite 1,0 ml sterilaus injekcinio vandens;
 - į kiekvieną Winrevair 60 mg flakoną suleiskite 1,3 ml sterilaus injekcinio vandens.Po paruošimo iš 45 mg flakono gaunama iki 0,9 ml tūrio vaistinio preparato dozė, o iš 60 mg flakono gaunama iki 1,2 ml tūrio vaistinio preparato dozė. Galutinė paruošto vaistinio preparato koncentracija yra 50 mg/ml.
- Švelniai pasukite flakoną, kad milteliai ištirptų. Negalima purtyti ar stipriai plakti.
- Padėkite flakoną ir palaikykite iki 3 minučių, kad išnyktų burbuliukai.
- Apžiūrėkite paruoštą tirpalą. Tinkamai paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ar opalescuojantis bei bespalvis ar rusvai gelsvas, o jame neturi būti gniūžulėlių ar miltelių.
- Jeigu vartojimui buvo paskirta 2 flakonų pakuotė, pakartokite visus šiame skyriuje nurodytus veiksmus, kad paruoštumėte antrąjį flakoną.
- Paruoštą tirpalą suvartokite kaip galima greičiau, tačiau ne vėliau kaip per 4 valandas nuo paruošimo.

Leidimo instrukcijos

Winrevair reikia suleisti vienos poodinės injekcijos būdu.

- Prieš pradėdami ruošti dozavimo švirkštą, apžiūrėkite paruoštą tirpalą. Šis tirpalas turi būti skaidrus ar opalescuojantis bei bespalvis ar rusvai gelsvas, o jame neturi būti gniūžulėlių ar miltelių.
- Įtraukite reikiamą injekcijos tūrį iš vieno ar dviejų flakonų, atsižvelgiant į paciento kūno svorį.
- Pasirinkite injekcijos vietą pilvo (bent 5 cm atstumu nuo bambos), viršutinėje šlaunies arba žasto srityse ir nuvalykite ją alkoholiu suvilgytu tamponu. Kiekvienai injekcijai suleisti pasirinkite vis naują vietą ir įsitikinkite, kad jis neskausminga, joje nėra randų ar kraujosruvų.
- Suleiskite vaistinio preparato po oda.
- Tuščią švirkštą išmeskite. Švirkšto negalima naudoti kartotinai.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Instrukcijos dėl biologinių vaistinių preparatų atsekamumo pateikiamos Preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyriuje.