

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Winrevair 45 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Winrevair 60 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Winrevair 45 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 45 mg sotatercept. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 50 mg sotatercept.

Winrevair 60 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 60 mg sotatercept. Na reconstitutie bevat in elke ml oplossing 50 mg sotatercept.

Sotatercept is een recombinant homodimeer fusie-eiwit. Het bestaat uit het extracellulaire domein van menselijk activinereceptor type IIA (ActRIIA) dat gekoppeld is aan het Fc-domein van menselijk IgG1. Het wordt met recombinant-DNA-techniek geproduceerd in de ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie).

Poeder: wit tot gebroken wit poeder.

Oplosmiddel: helder, kleurloos water voor injecties.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Winrevair is geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassenen met WHO functionele klasse (FC) II, III en IV (zie rubriek 5.1). Winrevair wordt gebruikt in combinatie met andere behandelingen voor PAH.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Winrevair mag alleen worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van PAH.

Dosering

Winrevair wordt eenmaal per 3 weken toegediend via 1 subcutane injectie. De hoeveelheid is afhankelijk van het gewicht van de patiënt.

Aanbevolen startdosis

De waarde van de hemoglobine (Hb) en het aantal bloedplaatjes moeten vóór de eerste dosis worden bepaald (zie rubriek 4.4). Starten met de behandeling is gecontra-indiceerd als het aantal bloedplaatjes blijvend $< 50 \times 10^9/l$ is (zie rubriek 4.3).

De behandeling wordt gestart met een eenmalige dosis van 0,3 mg/kg (zie tabel 1).

Tabel 1: Injectievolume voor de dosis van 0,3 mg/kg

Gewicht patiënt (kg)	Injectievolume (ml)*	Kittype
30,0 – 40,8	0,2	Kit met 1 injectieflacon van 45 mg
40,9 – 57,4	0,3	
57,5 – 74,1	0,4	
74,2 – 90,8	0,5	
90,9 – 107,4	0,6	
107,5 – 124,1	0,7	
124,2 – 140,8	0,8	
140,9 – 157,4	0,9	
157,5 – 174,1	1,0	Kit met 1 injectieflacon van 60 mg
174,2 – 180,0	1,1	

*De concentratie van de gereconstitueerde oplossing is 50 mg/ml (zie rubriek 6.6)

Aanbevolen uiteindelijke dosis

3 weken na de eenmalige startdosis van 0,3 mg/kg moet de dosis worden verhoogd naar de aanbevolen uiteindelijke dosis van 0,7 mg/kg nadat gecontroleerd is of de waarde van het Hb en het aantal bloedplaatjes acceptabel zijn (zie rubriek 4.2 'Dosisaanpassingen bij een verhoogd Hb of verlaagd aantal bloedplaatjes'). De behandeling moet worden voortgezet met 0,7 mg/kg om de 3 weken, tenzij er dosisaanpassingen nodig zijn.

Tabel 2: Injectievolume voor de dosis van 0,7 mg/kg

Gewicht patiënt (kg)	Injectievolume (ml)*	Kittype
30,0 – 31,7	0,4	Kit met 1 injectieflacon van 45 mg
31,8 – 38,9	0,5	
39,0 – 46,0	0,6	
46,1 – 53,2	0,7	
53,3 – 60,3	0,8	
60,4 – 67,4	0,9	
67,5 – 74,6	1,0	Kit met 1 injectieflacon van 60 mg
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	Kit met 2 injectieflacons van 45 mg
96,1 – 103,2	1,4	
103,3 – 110,3	1,5	
110,4 – 117,4	1,6	
117,5 – 124,6	1,7	
124,7 – 131,7	1,8	
131,8 – 138,9	1,9	Kit met 2 injectieflacons van 60 mg
139,0 – 146,0	2,0	
146,1 – 153,2	2,1	
153,3 – 160,3	2,2	
160,4 – 167,4	2,3	
167,5 en meer	2,4	

*De concentratie van de gereconstitueerde oplossing is 50 mg/ml (zie rubriek 6.6)

Dosisaanpassingen bij een verhoogd Hb of verlaagd aantal bloedplaatjes

Bij de eerste 5 doses moet de waarde van het Hb en het aantal bloedplaatjes worden gecontroleerd, of langer als de waarden niet stabiel zijn. Daarna moeten iedere 3 tot 6 maanden het Hb en de bloedplaatjes worden gecontroleerd. Als het nodig is, moet de dosis aangepast worden (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

De behandeling moet 3 weken worden uitgesteld (dit is uitstel met 1 dosis) in een van de volgende situaties:

- Hb stijgt met $> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) ten opzichte van de vorige dosis en ligt boven de *upper limit of normal* (ULN).
- Hb stijgt met $> 2,48$ mmol/l (4 g/dl) ten opzichte van de uitgangswaarde.
- Hb stijgt met $> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) boven de ULN.
- Aantal bloedplaatjes neemt af tot $< 50 \times 10^9/l$.

De waarden van het Hb en de bloedplaatjes moeten weer bepaald worden voordat de behandeling hervat wordt.

Als de behandeling meer dan 9 weken uitgesteld is, moet de behandeling opnieuw gestart worden met 0,3 mg/kg. De dosis moet verhoogd worden naar de uiteindelijke dosis van 0,7 mg/kg als de waarden van het Hb en het aantal bloedplaatjes acceptabel zijn.

Als de behandeling meer dan 9 weken uitgesteld is omdat het aantal bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$ blijft, moet de arts de voordelen en risico's voor de patiënt herevalueren voordat de behandeling herstart wordt.

Gemiste dosis

Dien Winrevair zo snel mogelijk toe als een dosis wordt gemist. Als de gemiste dosis niet binnen 3 dagen na de geplande datum wordt toegediend, moet het schema aangepast worden om het doseringsinterval van 3 weken aan te houden.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Er is een beperkt aantal gegevens over het gebruik van sotatercept bij PAH-patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (*estimated glomerular filtration rate* (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, eGFR) < 30 ml/min per $1,73$ m²).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij een leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A tot C). Sotatercept is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Winrevair bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Winrevair is alleen voor eenmalig gebruik.

Het moet vóór gebruik gereconstitueerd worden. Het gereconstitueerde geneesmiddel is een heldere tot melkachtige oplossing en kleurloos tot licht bruineel.

Winrevair moet worden toegediend via een subcutane injectie in de buik (op minstens 5 cm afstand van de navel), de bovenarm of het bovenbeen. Het mag niet worden geïnjecteerd op plaatsen met littekens, plaatsen die gevoelig zijn of blauwe plekken hebben. Er moet een andere injectieplaats worden gebruikt voor opeenvolgende injecties.

Winrevair poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie is bedoeld voor gebruik onder begeleiding van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Patiënten en verzorgers mogen het middel zelf toedienen wanneer dit passend wordt geacht. Zij moeten dan een training krijgen van de zorgverlener over het

reconstitueren, bereiden, afmeten en injecteren van Winrevair poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Deze zorgverlener moet dan bij een volgend bezoek, niet lang na de training, controleren of de patiënt of de verzorger deze stappen correct kan uitvoeren. De zorgverlener moet ook overwegen opnieuw te controleren of de patiënt of verzorger Winrevair op de juiste manier zelf toedient als de dosis wordt aangepast, als de patiënt een andere kit nodig heeft, als de patiënt erythrocytose krijgt (zie rubriek 4.4) of als de zorgverlener denkt dat het nodig is.

Voor gedetailleerde instructies over de juiste bereiding en toediening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten bij wie het aantal bloedplaatjes blijvend $< 50 \times 10^9/l$ is voor de start van de behandeling.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Erythrocytose

Tijdens de behandeling met sotatercept is bij patiënten een stijging van het Hb waargenomen. Ernstige erythrocytose kan het risico op trombo-embolische voorvallen en het hyperviscositeitssyndroom verhogen. Wees voorzichtig bij patiënten met erythrocytose en een verhoogd risico op trombo-embolische voorvallen. Het Hb moet bij de eerste 5 doses vóór elke dosis gecontroleerd worden of langer als de waarden niet stabiel zijn. Daarna moet het iedere 3 tot 6 maanden worden gecontroleerd om te bepalen of er een dosisaanpassing nodig is (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Als de patiënt erythrocytose krijgt, moet de zorgverlener overwegen om opnieuw te controleren of de patiënt of verzorger Winrevair volgens de instructies toedient.

Ernstige trombocytopenie

Bij sommige patiënten die sotatercept gebruiken, is een verlaging van het aantal bloedplaatjes waargenomen, inclusief ernstige trombocytopenie (aantal bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$). Trombocytopenie werd vaker gerapporteerd bij patiënten die ook een prostacycline-infuus kregen (7,7 % tot 24,5 %) in vergelijking met patiënten die dit infuus niet kregen (0,0 % tot 3,7 %) (zie rubriek 4.8). Ernstige trombocytopenie kan het risico op bloedingen verhogen. Het aantal bloedplaatjes moet bij de eerste 5 doses vóór elke dosis gecontroleerd worden, of langer als de waarden niet stabiel zijn. Daarna moet het iedere 3 tot 6 maanden gecontroleerd worden om te bepalen of er een dosisaanpassing nodig is (zie rubriek 4.2).

Ernstige bloeding

In klinische onderzoeken zijn tijdens de behandeling met sotatercept ernstige bloedingen waargenomen (waaronder gastro-intestinale en intracraniale bloedingen) bij 4,3 % tot 7,0 % van de patiënten (zie rubriek 4.8). Patiënten met ernstige bloedingen kregen vaker een achtergrondbehandeling met prostacycline en/of antitrombotische middelen, hadden vaker een laag aantal bloedplaatjes of waren 65 jaar of ouder. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen van bloedverlies. Een arts moet bloedingen beoordelen en overeenkomstig behandelen. Sotatercept mag niet toegediend worden als de patiënt een ernstige bloeding heeft.

Beperkingen van de klinische gegevens

In de klinische onderzoeken werden geen deelnemers geïncubeerd met PAH geassocieerd met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv), portale hypertensie, schistosomiase of pulmonale veno-occlusieve ziekte (PVOD).

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat 0,20 mg polysorbaat 80 in elke ml gereconstitueerde oplossing. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Een zwangertest wordt aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden vóór het starten met de behandeling. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling tot en met minimaal 4 maanden na de laatste dosis als de behandeling wordt gestopt (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van sotatercept bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (toename van verlies na de innesteling, verlaging van het lichaamsgewicht van de foetus en vertraging van de botvorming) (zie rubriek 5.3).

Winrevair wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sotatercept/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling tot en met 4 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek blijkt dat sotatercept de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen kan verminderen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sotatercept heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen in STELLAR, ZENITH of HYPERION (hoogste frequentie in de onderzoeken) waren epistaxis (45,3 %), hoofdpijn (26,7 %), teleangiëctasie (26,3 %), diarree (25,6 %), verhoogde hemoglobine (15,1 %), trombocytopenie (15,1 %), duizeligheid (14,7 %), rugpijn (14 %), huiduitslag (12,3 %), maag-darmstelselbloeding (11,6 %) en bloeding van het tandvlees (10,5 %).

De vaakst gemelde ernstige bijwerkingen waren trombocytopenie (< 1,2 %), epistaxis (< 1,2 %) en duizeligheid (< 1,2 %).

De bijwerkingen die het vaakst leidden tot stoppen met de behandeling waren epistaxis en teleangiëctasie.

Tabel met bijwerkingen

De veiligheid van sotatercept is geëvalueerd in de placebogecontroleerde STELLAR-, ZENITH- en HYPERION-fase 3-onderzoeken. Hierin werden respectievelijk 163, 86 en 160 patiënten met PAH behandeld met sotatercept (zie rubriek 5.1). De mediane duur van de behandeling met sotatercept was 313 dagen in STELLAR, 434,5 dagen in ZENITH en 442,5 dagen in HYPERION.

In tabel 3 worden de bijwerkingen van sotatercept weergegeven die zijn gemeld in placebogecontroleerde klinische onderzoeken en tijdens toezicht na het in de handel brengen. Deze staan per MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare, na het in de handel brengen verkregen gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Urineweginfecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Trombocytopenie ^{1,2} Verhoogd hemoglobine ¹
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid Hoofdpijn
Hartaandoeningen	Niet bekend	Pericardeffusie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Epistaxis
	Soms	Intrapulmonale shunt ³
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree Bloeding van het tandvlees ⁴ Maag-darmstelselbloeding ^{4,5}
	Vaak	Colonangio-ectasie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Teleangiëctasie ¹ Huiduitslag
	Vaak	Erytheem Huidhypopigmentatie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Rugpijn ⁴
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Jeuk op de injectieplaats
Onderzoeken	Vaak	Verhoogde bloeddruk ^{1,6}

¹ Zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

² Hieronder vallen 'trombocytopenie' en 'minder bloedplaatjes'

³ Zie 'Langetermijnveiligheidsgegevens'

⁴ De frequentie is gebaseerd op ZENITH

⁵ Hieronder vallen 'gastro-intestinale bloeding', 'bloeding van bovenste deel van maag-darmkanaal', 'bloedbraken', 'bloeding van onderste deel van maag-darmkanaal', 'bloederige faeces', 'rectale hemorragie', 'melaena' en 'hemorragische gastritis'

⁶ Hieronder vallen 'hypertensie', 'verhoogde diastolische bloeddruk' en 'verhoogde bloeddruk'

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verhoogd hemoglobine

In STELLAR werd verhoogd Hb ('verhoogd hemoglobine' en 'polycytemie') gerapporteerd bij 8,6 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Op basis van laboratoriumgegevens kwam een matige verhoging in Hb ($> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) boven de ULN) voor bij 15,3 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. De verhogingen in Hb werden behandeld met dosisaanpassingen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

In ZENITH werd verhoogd Hb gerapporteerd bij 15,1 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Op basis van laboratoriumgegevens kwam een matige verhoging in Hb voor bij 7,1 % van de patiënten die sotatercept gebruikten.

In HYPERION werd verhoogd Hb gerapporteerd bij 11,3 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Op basis van laboratoriumgegevens kwam een matige verhoging in Hb voor bij 5,7 % van de patiënten die sotatercept gebruikten.

Trombocytopenie

In STELLAR werd trombocytopenie ('trombocytopenie' en 'minder bloedplaatjes') gerapporteerd bij 10,4 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Een ernstig verlaagd aantal bloedplaatjes van $< 50 \times 10^9/l$ kwam voor bij 3,1 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Trombocytopenie werd vaker gerapporteerd bij patiënten die ook een prostacycline-infuus kregen (21,5 %) vergeleken met patiënten die dit infuus niet kregen (3,1 %).

In ZENITH werd trombocytopenie gerapporteerd bij 15,1 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Een ernstig verlaagd aantal bloedplaatjes van $< 50 \times 10^9/l$ kwam voor bij 6,0 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Trombocytopenie werd alleen gerapporteerd bij patiënten die ook een prostacycline-infuus kregen (24,5 %).

In HYPERION werd trombocytopenie gerapporteerd bij 4,4 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Er kwam geen ernstig verlaagd aantal bloedplaatjes van $< 50 \times 10^9/l$ voor bij patiënten die sotatercept gebruikten. Trombocytopenie werd vaker gerapporteerd bij patiënten die ook een prostacycline-infuus kregen (7,7 %) vergeleken met patiënten die geen prostacycline-infuus kregen (3,7 %).

De trombocytopenie werd behandeld met dosisaanpassingen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Teleangiëctasie

In STELLAR werd teleangiëctasie waargenomen bij 16,6 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. De mediane tijd tot het optreden van de symptomen was 18,6 weken. De behandeling moest stopgezet worden bij 1 % in de sotaterceptgroep vanwege teleangiëctasie.

In ZENITH werd teleangiëctasie waargenomen bij 25,6 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. De mediane tijd tot het optreden van de symptomen was 12,8 weken. De behandeling werd niet stopgezet in de sotaterceptgroep vanwege teleangiëctasie.

In HYPERION werd teleangiëctasie waargenomen bij 26,3 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. De mediane tijd tot het optreden van de symptomen was 19,6 weken. De behandeling moest stopgezet worden bij 0,6 % in de sotaterceptgroep vanwege teleangiëctasie.

Verhoogde bloeddruk

In STELLAR werd verhoogde bloeddruk gerapporteerd bij 4,3 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Bij patiënten die sotatercept gebruikten, was na 24 weken de gemiddelde systolische bloeddruk ten opzichte van de uitgangswaarde met 2,2 mmHg gestegen. De diastolische bloeddruk was na 24 weken gestegen met 4,9 mmHg.

In ZENITH werd verhoogde bloeddruk gerapporteerd bij 2,3 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Bij patiënten die sotatercept gebruikten, was na 24 weken de gemiddelde systolische bloeddruk ten opzichte van de uitgangswaarde met 3,1 mmHg gestegen. De diastolische bloeddruk was na 24 weken gestegen met 5,1 mmHg.

In HYPERION werd verhoogde bloeddruk gerapporteerd bij 6,9 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Bij patiënten die sotatercept gebruikten, was na 24 weken de gemiddelde systolische bloeddruk ten opzichte van de uitgangswaarde met 3,6 mmHg gestegen. De diastolische bloeddruk was na 24 weken gestegen met 4,5 mmHg.

Pericardeffusie

Er zijn gevallen gemeld van nieuw ontstane of verergerende pericardeffusie (inclusief harttamponade) bij patiënten die met sotatercept werden behandeld, ondanks verbeterde of stabiele hemodynamiek van PAH. De meeste gevallen werden gemeld bij patiënten met PAH gepaard gaand met bindweefselziekte, bestaande pericardeffusie, of beide; de meesten kregen ook prostacycline-analogen.

Ouderen

Met uitzondering van bloedingen (een groep bijwerkingen van klinisch belang) waren er geen verschillen in de veiligheid tussen de subgroepen < 65 jaar en ≥ 65 jaar.

In STELLAR kwamen bloedingen vaker voor in de oudere sotaterceptsubgroep (52 % versus 31,9 % bij patiënten van < 65 jaar). Maar er was geen opmerkelijke disbalans tussen de leeftijdscategorieën voor een specifieke bloeding. Een ernstige bloeding kwam voor bij 3,6 % van de patiënten < 65 jaar en bij 8 % van de patiënten ≥ 65 jaar die sotatercept gebruikten.

In ZENITH kwamen bloedingen vaker voor in de oudere sotaterceptsubgroep (73,3 % versus 60,7 % bij patiënten van < 65 jaar). Een ernstige bloeding kwam voor bij 3,6 % van de patiënten < 65 jaar en bij 13,3 % van de patiënten ≥ 65 jaar die sotatercept gebruikten.

In HYPERION kwamen bloedingen vaker voor in de oudere sotaterceptsubgroep (55,9 % versus 38 % bij patiënten van < 65 jaar). Een ernstige bloeding kwam voor bij 2,2 % van de patiënten < 65 jaar en bij 13,2 % van de patiënten ≥ 65 jaar die sotatercept gebruikten.

Langetermijnveiligheidsgegevens

Gecombineerde langetermijnveiligheidsgegevens van 431 patiënten die deelnamen aan klinische fase 2- en fase 3-onderzoeken zijn beschikbaar (PULSAR, SPECTRA en STELLAR). De meerderheid van deze patiënten vervolgde hun deelname in SOTERIA, een lopend open-label follow-up onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van sotatercept op de lange termijn. De gemiddelde duur van de blootstelling was 173 weken, met een maximale blootstelling van 355 weken. Het veiligheidsprofiel was over het algemeen vergelijkbaar met dat waargenomen in het STELLAR-hoofdonderzoek. Bij deelnemers bij wie de hypoxemie verergerde ondanks verbeterde PAH-hemodynamiek is melding gemaakt van een intrapulmonale rechts-linksshunt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In een fase 1-onderzoek bij gezonde vrijwilligers ervaaarde 1 deelnemer die een dosis sotatercept kreeg van 1 mg/kg, een verhoogd Hb geassocieerd met symptomatische hypertensie. Dit verbeterde door flebotomie.

Bij een overdosering bij patiënten met PAH moet nauwlettend gecontroleerd worden op verhogingen in het Hb en de bloeddruk. Gepaste ondersteunende zorg moet zo nodig verleend worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Sotatercept is niet dialyseerbaar tijdens hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihypertensiva, antihypertensiva voor pulmonale arteriële hypertensie.
ATC-code: C02KX06

Werkingsmechanisme

Sotatercept is een activinesignaleringsremmer met een hoge selectiviteit voor activine A. Activine A is een dimere glycoproteïne dat bij de transformerende groeifactor- β (TGF- β)-superfamilie van liganden hoort. Activine A bindt aan de type IIA activinereceptor (ActRIIA) en reguleert de belangrijkste signalering voor ontstekingen, celproliferatie, apoptose en weefselhomeostase.

Bij PAH-patiënten is de hoeveelheid activine A verhoogd. Wanneer activine aan ActRIIA bindt, wordt de proliferatieve signalering gestimuleerd. Tegelijkertijd wordt de signalering van de antiproliferatieve *bone morphogenetic protein receptor type II* (BMPRII) verminderd. De disbalans in de ActRIIA-BMPRII-signalering bij PAH zorgt voor een hyperproliferatie van de cellen in de bloedvaten. Dit veroorzaakt een pathologische hermodellering van de longslagaderwand, een vernauwing van het arteriële lumen, een toename in de weerstand in de longvaten, resulterend in een verhoogde druk in de longslagader en rechterventrikeldisfunctie.

Sotatercept bestaat uit een recombinant homodimeer activinereceptor type IIA-Fc (ActRIIA-Fc) fusie-eiwit. Dit werkt als een 'val' voor liganden dat het overschot aan activine A en andere liganden voor ActRIIA opruimt om de activinesignalering te remmen. Als gevolg daarvan herstelt sotatercept het evenwicht tussen de pro-proliferatieve (ActRIIA/Smad2/3-gemedieerde) en anti-proliferatieve (BMPRII/Smad1/5/8-gemedieerde) signalering om de proliferatie van de bloedvaten te reguleren.

Farmacodynamische effecten

Een klinisch fase 2-onderzoek (PULSAR) onderzocht de pulmonale vaatweerstand (*pulmonary vascular resistance*, PVR) bij patiënten met PAH nadat deze 24 weken behandeld waren met sotatercept. De afname in PVR ten opzichte van de uitgangswaarde was in de groepen die behandeld werden met 0,7 mg/kg en 0,3 mg/kg sotatercept significant groter dan in de placebogroep. Het voor placebo gecorrigeerde gemiddelde verschil in kleinste kwadraten (*least squares*, LS) ten opzichte van de uitgangswaarde bedroeg -269,4 dyn*sec/cm⁵ (95 %-BI: -365,8; -173,0) voor de groep die 0,7 mg/kg sotatercept kreeg. Voor de groep die 0,3 mg/kg sotatercept kreeg, was dit -151,1 dyn*sec/cm⁵ (95 %-BI: -249,6; -52,6).

In ratmodellen van PAH verminderde een sotaterceptanaloog de expressie van pro-inflammatoire markers in de longslagaderwand, verminderde het leukocytenrekrutering, remde het de proliferatie van endotheel- en gladde spiercellen en bevorderde het apoptose in ziek vaatweefsel. Deze celveranderingen werden geassocieerd met een dunnere vaatwand, omgekeerde hermodellering van de longarteriewanden en het rechterventrikel en verbetering van de hemodynamiek.

Immunogeniciteit

In STELLAR werden in 27 % van de patiënten antilichamen tegen sotatercept (*anti-drug antibodies*, ADA) gedetecteerd. In ZENITH was dit bij 43 % van de patiënten het geval en in HYPERION bij 40 % van de patiënten. Er konden geen effecten van ADA op de farmacokinetiek, veiligheid of werkzaamheid worden vastgesteld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

STELLAR

In het STELLAR-hoofdonderzoek werd de werkzaamheid van sotatercept geëvalueerd bij volwassen patiënten met PAH. STELLAR was een dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch multicenteronderzoek met parallelle groepen waarin 323 patiënten met PAH (WHO FC II of III) gerandomiseerd werden in een verhouding van 1:1 naar sotatercept (startdosis 0,3 mg/kg verhoogd naar de uiteindelijke dosis van 0,7 mg/kg) (n = 163) of placebo (n = 160) eenmaal per 3 weken subcutaan toegediend. Patiënten gingen door met hun behandeling in de dubbelblinde langetermijnbehandelingsperiode totdat alle patiënten week 24 hadden voltooid.

De deelnemers aan dit onderzoek waren volwassenen met een mediane leeftijd van 48,0 jaar (spreiding: 18 tot 82 jaar), van wie 16,7 % $\geq$ 65 jaar was. Het mediane gewicht was 68,2 kg (spreiding: 38,0 tot 141,3 kg). 89,2 % van de deelnemers was wit en 79,3 % was niet Spaans-Portugees of Latijns-Amerikaans. 79,3 % was vrouw. De vaakst voorkomende oorzaken van PAH waren idiopathische PAH (58,5 %), erfelijke PAH (18,3 %), PAH

geassocieerd met bindweefselziekten (14,9 %), PAH geassocieerd met eenvoudige aangeboren hartziekte met een shunt van de systemische circulatie naar de longen (5 %) of door geneesmiddelen of toxines geïnduceerde PAH (3,4 %). De gemiddelde tijd tussen de diagnose van PAH en de screening was 8,76 jaar.

De meeste deelnemers kregen ofwel een drievoudige (61,3 %) ofwel een tweevoudige (34,7 %) achtergrondbehandeling voor PAH en meer dan een derde (39,9 %) kreeg een prostacycline-infuus. Het percentage deelnemers in WHO FC II was 48,6 % en in WHO FC III 51,4 %. In het STELLAR-onderzoek waren patiënten gediagnostiseerd met PAH geassocieerd met hiv, PAH geassocieerd met portale hypertensie, PAH geassocieerd met schistosomiase, en PVOD uitgesloten.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering in de 6-minutenwandeltest (*6-Minute Walk Distance*, 6MWD) ten opzichte van de uitgangswaarde in week 24. In de sotaterceptbehandelingsgroep was de mediane placebo-gecorrigeerde verandering in 6MWD vanaf de uitgangswaarde in week 24, 40,8 meter (95 %-BI: 27,5; 54,1; $p < 0,001$). De mediane placebo-gecorrigeerde veranderingen in 6MWD in week 24 werden ook geëvalueerd in subgroepen. Het behandelingseffect was consistent in de verschillende subgroepen, waaronder geslacht, PAH-diagnostische groep, achtergrondbehandeling bij aanvang, behandeling met een prostacycline-infuus bij aanvang, WHO FC en PVR bij aanvang.

De secundaire eindpunten waren onder andere een verbetering op een aantal samengevoegde klinische aspecten (*multicomponent improvement (MCI)*), PVR, N-terminaal pro-natriuretisch peptide van het B-type (NT-proBNP), WHO FC, tijd tot overlijden of eerste optreden van een voorval van klinische verslechtering.

MCI was een vooraf gedefinieerd eindpunt gemeten aan de hand van het percentage patiënten dat alle drie volgende criteria bereikte in week 24 vergeleken met de uitgangswaarde: verbetering in 6MWD (toename ≥ 30 m), verbetering in NT-proBNP (daling in NT-proBNP ≥ 30 % of behouden/bereiken van NT-proBNP-spiegel < 300 ng/l), en verbetering in WHO FC of behoud van WHO FC II.

Ziekteprogressie werd gemeten aan de hand van tijd tot overlijden of eerste optreden van een voorval van klinische verslechtering. Voorvallen van klinische verslechtering waren onder andere door verslechtering op de wachtlijst komen voor een long- en/of harttransplantatie, noodzaak voor het instellen van een noodtherapie met een goedgekeurde achtergrondbehandeling voor PAH of de noodzaak om de dosis van het prostacycline-infuus te verhogen met ≥ 10 %, noodzaak voor atriale septostomie, ziekenhuisopname voor verslechterende PAH (≥ 24 uur), of verslechtering van PAH (verslechterde WHO FC en afname in 6MWD ≥ 15 %, waarbij beide voorvallen tegelijkertijd of op verschillende tijdstippen optreden). Voorvallen van klinische verslechtering en overlijden werden geregistreerd tot de laatste patiënt het bezoek van week 24 voltooide (gegevens tot de afsluitdatum voor gegevens; mediane duur van blootstelling 33,6 weken).

In week 24 vertoonde 38,9 % van de met sotatercept behandelde patiënten verbetering in MCI. In de placebogroep was dit 10,1 % ($p < 0,001$). Het mediane behandelingsverschil in PVR tussen de sotatercept- en de placebogroep was $-234,6 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ (95 %-BI: $-288,4$; $-180,8$; $p < 0,001$). Het mediane behandelingsverschil in NT-proBNP tussen de sotatercept- en de placebogroep was $-441,6 \text{ pg/ml}$ (95 %-BI: $-573,5$; $-309,6$; $p < 0,001$). Verbetering in WHO FC ten opzichte van de uitgangswaarde trad op bij 29 % van de patiënten die sotatercept kregen versus 13,8 % bij placebo ($p < 0,001$).

Behandeling met sotatercept resulteerde in een reductie van 82 % (HR 0,182, 95 %-BI: 0,075, 0,441; $p < 0,001$) in overlijden of voorvallen van klinische verslechtering in vergelijking met placebo (zie tabel 4). Het effect van de behandeling met sotatercept ten opzichte van placebo begon in week 10 en duurde het hele onderzoek.

Tabel 4: Overlijden of voorvallen van klinische verslechtering in STELLAR

	Sotatercept (N = 163)	Placebo (N = 160)
Totaal aantal proefpersonen dat overleed of met ten minste één voorval van klinische verslechtering, n (%)	7 (4,3)	29 (18,1)
Beoordeling van overlijden of eerste optreden van voorvallen van klinische verslechtering*, n (%)		
Overlijden	2 (1,2)	6 (3,8)
Door een verslechtering op de wachtlijst komen voor een long- en/of harttransplantatie	1 (0,6)	1 (0,6)
Noodzaak voor atriale septostomie	0 (0,0)	0 (0,0)
Ziekenhuisopname specifiek voor PAH (≥ 24 uur)	0 (0,0)	8 (5,0)
Verslechtering van PAH [†]	4 (2,5)	15 (9,4)

* Een proefpersoon kan meer dan één geregisteerde beoordeling voor zijn/haar eerste voorval van klinische verslechtering hebben. Er waren 2 proefpersonen die placebo kregen en 0 proefpersonen die sotatercept kregen met meer dan één geregisteerde beoordeling voor zijn/haar eerste voorval van klinische verslechtering. In deze analyse is de component 'Noodzaak voor het instellen van noodtherapie met een goedgekeurde behandeling voor PAH of de noodzaak om de dosis van het prostacycline-infuus te verhogen met 10 % of meer' niet meegenomen.

[†] Verslechtering van PAH wordt gedefinieerd als de volgende voorvallen allebei op enig tijdstip optreden, zelfs als ze op verschillende tijdstippen begonnen, vergeleken met hun uitgangswaarden: (a) verslechterde WHO functionele klasse (II naar III, III naar IV, II naar IV, enz.); en (b) afname in 6MWD met ≥ 15 % (bevestigd door twee 6MWD's met ten minste 4 uur maar niet langer dan één week ertussen).

N = aantal proefpersonen in de FAS-populatie; n = aantal proefpersonen in de categorie. Percentages zijn berekend als (n/N)*100.

ZENITH

In het ZENITH-onderzoek werd de werkzaamheid van sotatercept geëvalueerd bij volwassen patiënten met PAH WHO FC III of IV met een hoog risico op overlijden. ZENITH was een dubbelblind, placebogecontroleerd, klinisch multicenteronderzoek met parallelle groepen waarin 172 patiënten gerandomiseerd werden in een verhouding van 1:1 naar sotatercept (startdosis 0,3 mg/kg verhoogd naar de uiteindelijke dosis van 0,7 mg/kg) (n = 86) of placebo (n = 86), eenmaal per 3 weken subcutaan toegediend. Patiënten zonder voorval van het samengestelde primaire eindpunt gingen door met hun behandeling in de dubbelblinde placebogecontroleerde periode. Patiënten die ≥ 24 uur in het ziekenhuis moesten worden opgenomen door een voorval van verslechtering van PAH, kwamen in aanmerking voor deelname aan het open-label, langetermijn-follow-up (LTFU)-onderzoek SOTERIA.

Deelnemers aan het ZENITH-onderzoek waren volwassenen met een mediane leeftijd van 57,5 jaar (spreiding: 18 tot 75 jaar), van wie 29,1 % ≥ 65 jaar was. 86,6 % van de deelnemers was wit, en 87,8 % was niet Spaans-Portugees of Latijns-Amerikaans. 76,7 % was vrouw. De oorzaken van PAH die onderzocht werden, waren idiopathische PAH (50,0 %), PAH geassocieerd met bindweefselziekten (CTD) (27,9 %), erfelijke PAH (10,5 %), door geneesmiddelen of toxines geïnduceerde PAH (6,4 %) en PAH geassocieerd met gecorrigeerde aangeboren shunts (5,2 %).

De gemiddelde tijd tussen PAH-diagnose en de evaluatie voor inclusie was 7,68 jaar. De deelnemers kregen ofwel een drievoudige (72,1 %) ofwel een tweevoudige (27,9 %) achtergrondbehandeling voor PAH en 59,3 % kreeg een prostacycline-infuus. Het percentage deelnemers in WHO FC III was 74,4 % en in WHO FC IV 25,6 %. De REVEAL Lite 2-risicoscore was < 9 bij 2,3 % van de deelnemers, 9 tot 10 bij 67,4 % van de deelnemers en ≥ 11 bij 30,2 % van de deelnemers. In het ZENITH-onderzoek waren patiënten gediagnosticeerd met PAH geassocieerd met HIV, PAH geassocieerd met portale hypertensie, PAH geassocieerd met PVOD of pulmonale capillaire hemangiomatose, of duidelijke symptomen van capillaire en/of veneuze betrokkenheid, uitgesloten.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de tijd tot overlijden door welke oorzaak dan ook, longtransplantatie, of ziekenhuisopname ≥ 24 uur door verslechtering van PAH. Behandeling met sotatercept resulteerde in een reductie van 76 % (HR: 0,24; 95 %-BI: 0,13, 0,43; $p < 0,0001$) in het optreden van een eerste voorval van het samengestelde primaire eindpunt (zie tabel 5). In de sotaterceptgroep hadden minder deelnemers (15 (17,4 %)) een voorval van het samengestelde primaire eindpunt dan in de placebogroep (47 (54,7 %)) op het moment van de sluitingsdatum.

In de placebogroep was de mediane tijd tot het eerste voorval 9,6 maanden (95 %-BI: 6,2, 14,8). In de Kaplan-Meier-curves was een eerste verschil te zien rond week 5. Dit verschil nam toe tijdens de rest van het onderzoek (zie figuur 1). Het behandel-effect was consistent in de verschillende subgroepen, waaronder leeftijd, geslacht, PAH-subtype (CTD-geassocieerd versus niet CTD-geassocieerd), WHO FC, tweevoudige versus drievoudige achtergrondtherapie bij aanvang, behandeling met een prostacycline-infuus bij aanvang, en PVR en eGFR bij aanvang.

Tabel 5: Afzonderlijke eindpunten van het samengestelde primaire eindpunt in ZENITH

	Sotatercept (N = 86) n (%)	Placebo (N = 86) n (%)	Hazardratio (95 %-BI) p-waarde^a
Aantal (%) deelnemers met ≥ 1 primair voorval tijdens of na ZENITH	15 (17,4)	47 (54,7)	0,24 (0,13; 0,43) < 0,0001
Eerste voorval van het samengestelde primaire eindpunt, naar afzonderlijk eindpunt ^b			
Overlijden door welke oorzaak dan ook ^c	6 (7,0)	3 (3,5)	
Longtransplantatie	1 (1,2)	1 (1,2)	
≥ 24 uur ziekenhuisopname door verslechtering van PAH	8 (9,3)	43 (50,0)	
Deelnemers met een voorval van één van de afzonderlijke eindpunten van het samengestelde eindpunt ^d			
Overlijden door welke oorzaak dan ook ^{c,e}	7 (8,1)	13 (15,1)	
Longtransplantatie	1 (1,2)	6 (7,0)	
≥ 24 uur ziekenhuisopname door verslechtering van PAH	8 (9,3)	43 (50,0)	

^a De analyse van het primaire samengestelde eindpunt omvat het eerste optreden van een toegekend morbiditeits-mortaliteits-voorval tot aan de sluitingsdatum. Alle sterfgevallen tot aan de sluitingsdatum zijn inbegrepen, ongeacht of ze zijn toegekend of dat ze plaatsvonden tijdens of na ZENITH.

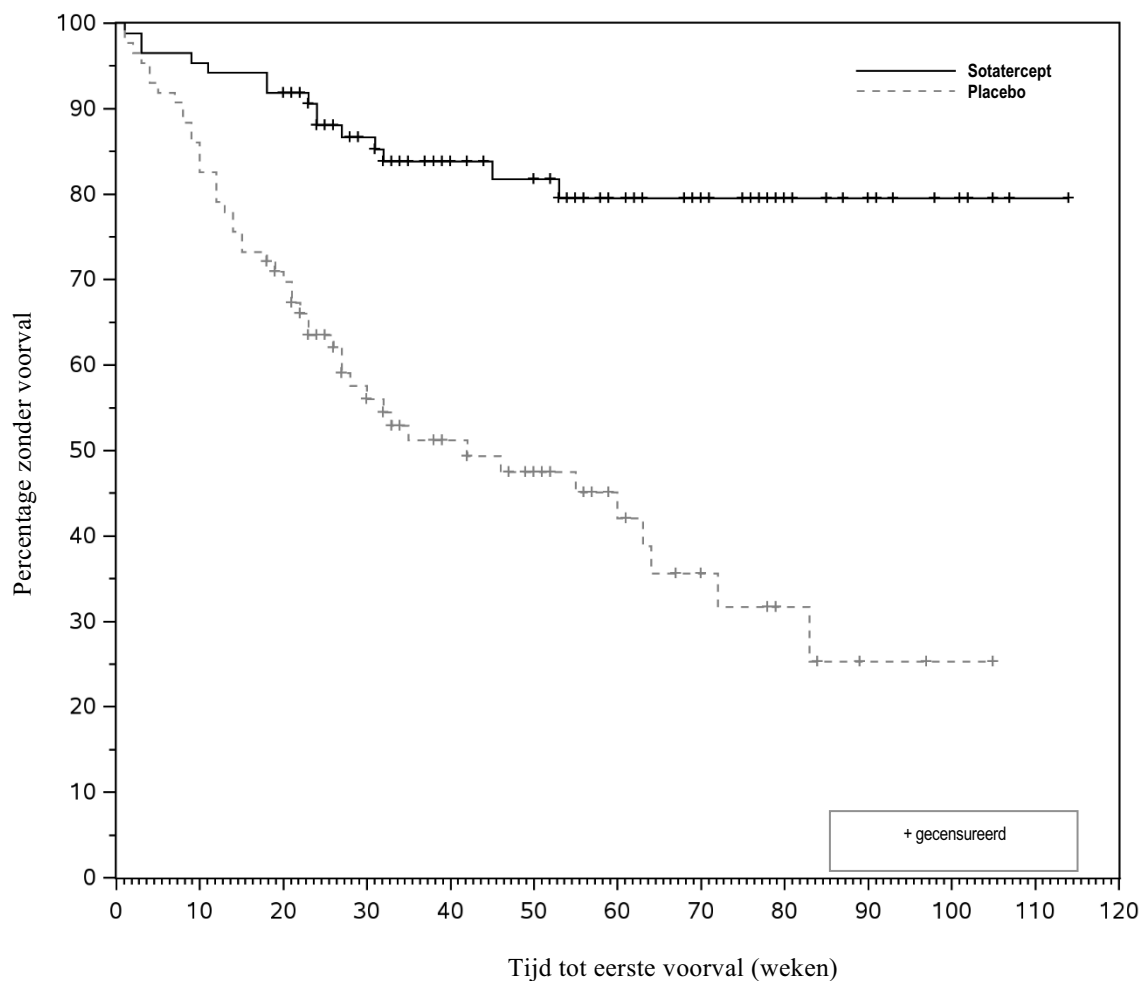
^b Deelnemers met > 1 afzonderlijk eindpunt, worden alleen meegeteld voor het eindpunt dat het eerste optrad.

^c Omvat alle sterfgevallen tot aan de sluitingsdatum, met uitzondering van sterfgevallen die plaatsvonden na een longtransplantatie of na inclusie in SOTERIA.

^d Geeft ieder afzonderlijk eindpunt van het primaire gecombineerde eindpunt weer als een afzonderlijke uitkomst. Een deelnemer komt in meer dan één rij voor als meerdere voorvallen die voldoen aan de definitie van het primaire eindpunt zijn waargenomen.

^e Komt overeen met het eerste secundaire eindpunt van ZENITH.

Figuur 1: Kaplan-Meier curve van de tijd tot eerste voorval van overlijden door welke oorzaak dan ook, longtransplantatie, of ziekenhuisopname ≥ 24 uur door verslechtering van PAH in ZENITH



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

n=aantal deelnemers at risk

Op basis van het resultaat voor het samengestelde primaire eindpunt werd het onderzoek bij de interimanalyse stopgezet vanwege de gunstige werkzaamheid. De primaire analyse van het eerste secundaire eindpunt in de hiërarchische teststrategie, algehele overleving (*overall survival* (OS)), omvatte alle sterfgevallen tot aan de sluitingsdatum, behalve de sterfgevallen die optraden na een longtransplantatie of na inclusie in een langetermijn-follow-up-onderzoek (zie tabel 5). De puntschatting voor de HR voor OS was in het voordeel van de sotaterceptgroep (HR: 0,42; 95 %-BI: 0,17-1,07; $p = 0,0313$) ten opzichte van de placebogroep, maar de grens voor statistische significantie bij de interimanalyse ($p < 0,0021$) werd niet overschreden.

Andere secundaire eindpunten waren verbeteringen in transplantatievrije overleving, NT-proBNP, gemiddelde pulmonale arteriële druk (PAP), PVR, 6MWD, hartminuutvolume en WHO FC.

De puntschatting voor de transplantatievrije overleving was in het voordeel van de sotaterceptgroep ten opzichte van de placebogroep (HR: 0,34; 95 %-BI: 0,15-0,78). In week 24 was het mediane behandelverschil in NT-proBNP tussen de sotatercept- en placebogroepen -2339,1 pg/ml (95 %-BI: -3378,7 tot -1299,4). Het mediane behandelverschil in gemiddelde PAP tussen de sotatercept- en placebogroepen was -21,2 mmHg (95 %-BI: -27,8 tot -14,6). Het mediane behandelverschil in PVR tussen de sotatercept- en placebogroepen was -339,6 dyn*sec/cm⁵ (95 %-BI: -511,1 tot -168,1). Het mediane behandelverschil in 6MWD tussen de sotatercept- en placebogroepen was 63,0 m (95 %-BI: 23,2 tot 102,7). Het mediane verschil in hartminuutvolume tussen de sotatercept- en placebogroepen was 0,5 l/min (95 %-BI: -0,2 tot 1,2). Een verbetering in WHO FC ten opzichte van de uitgangswaarde trad op bij 55,8 % van de patiënten in de sotaterceptgroep versus 27,9 % in de placebogroep.

HYPERION

In HYPERION werd de werkzaamheid van sotatercept geëvalueerd bij volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde PAH (WHO FC II of III, gediagnostiseerd binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening) met een gemiddeld tot hoog risico op ziekteprogressie. HYPERION was een wereldwijd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek waarin 320 patiënten gerandomiseerd werden in een verhouding van 1:1 naar sotatercept (startdosis 0,3 mg/kg, verhoogd naar de uiteindelijke dosis van 0,7 mg/kg) (n = 160) of placebo (n = 160), eenmaal per 3 weken subcutaan toegediend. Vanwege de positieve resultaten van de interimanalyse van het ZENITH-onderzoek en een beoordeling van alle gegevens uit het klinische sotatercept-programma werd HYPERION vroegtijdig stopgezet.

Deelnemers aan dit onderzoek waren volwassenen met een mediane leeftijd van 60,0 jaar (spreiding: 18 tot 88 jaar), van wie 40,6 % $\geq$ 65 jaar was. 86,3 % van de deelnemers was wit, en 76,6 % was niet Spaans-Portugees of Latijns-Amerikaans. 72,5 % was vrouw. De oorzaken van PAH die onderzocht werden, waren idiopathische PAH (59,4 %), PAH geassocieerd met CTD (30,3 %), erfelijke PAH (5,9 %), door geneesmiddelen of toxines geïnduceerde PAH (2,5 %) en PAH geassocieerd met eenvoudige aangeboren hartziekte met een shunt van de systemische circulatie naar de longen (minimaal 1 jaar na herstel van de shunt (1,9%)). De gemiddelde tijd sinds de PAH-diagnose was 0,7 jaar. Alle deelnemers kregen ofwel een tweevoudige (72,2 %) ofwel een drievoudige (27,8 %) achtergrondbehandeling voor PAH en 16,6 % kreeg een prostacycline-infuus. Het percentage deelnemers in WHO FC II was 21,3 % en in WHO FC III 78,8 %. De REVEAL Lite 2-risicoscore was < 6 bij 20,6 % van de deelnemers, 6 tot 7 bij 50,9 % van de deelnemers en ≥ 8 bij 28,1 % van de deelnemers. De COMPERA 2-risicoscore was laag bij 1,9 % van de deelnemers, gemiddeld tot laag bij 64,1 % van de deelnemers, gemiddeld tot hoog bij 32,2 % van de deelnemers, hoog bij 1,6 % van de deelnemers en ontbrak bij 0,3 % van de deelnemers. In het HYPERION-onderzoek waren deelnemers gediagnosticeerd met PAH geassocieerd met HIV, PAH geassocieerd met portale hypertensie, PAH geassocieerd met schistosomiasis, PAH geassocieerd met PVOD en pulmonale capillaire hemangiomatose, uitgesloten.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de tijd tot klinische verslechtering (*time to clinical worsening* (TTCW)). Dit was gedefinieerd als de tijd tot overlijden of de tijd tot het eerste bevestigde morbiditeitsvoorval. Voorvallen van dit eindpunt waren overlijden door welke oorzaak dan ook, niet-geplande ziekenhuisopname ≥ 24 uur door verslechtering van PAH, atriale septostomie, longtransplantatie en verslechtering van de 6MWD ten opzichte van de uitgangswaarde in combinatie met ten minste een van de volgende voorvallen: verslechtering van WHO FC, tekenen/symptomen van toegenomen rechterhartfalen, of toevoeging van een nieuwe achtergrondbehandeling voor PAH of verandering naar een parenterale toedieningsweg.

In de sotaterceptbehandelingsgroep was het risico op het optreden van een eerste voorval van klinische verslechtering 76 % lager dan in de placebogroep (HR: 0,24; 95 %-BI: 0,14, 0,41; $p < 0,0001$) (zie tabel 6). In de sotaterceptgroep hadden minder deelnemers (17 (10,6 %)) een voorval van het primaire eindpunt dan in de placebogroep (59 (36,9 %)).

In de placebogroep was de mediane TTCW 23,0 maanden (95 %-BI: 17,3, NR). In de Kaplan-Meier-curves was een eerste verschil te zien vanaf ongeveer week 5. Dit verschil nam toe tijdens de rest van het onderzoek (zie figuur 2). Het behandel-effect was consistent in de verschillende subgroepen: leeftijd, geslacht, PAH-subtype (idiopathische PAH, PAH geassocieerd met CTD), tweevoudige versus drievoudige achtergrondbehandeling voor PAH, WHO FC, behandeling met prostacycline-infuus versus geen behandeling met een prostacycline-infuus, PVR, eGFR, REVEAL Lite 2-score, gemiddeld-lage versus gemiddeld-hoge COMPERA 2-risicoscore.

Tabel 6: Afzonderlijke eindpunten van het primaire eindpunt in HYPERION

	Sotatercept (N = 160) n (%)	Placebo (N = 160) n (%)	Hazardratio (95 %-BI) p-waarde
Aantal (%) deelnemers met ≥ 1 primair voorval tijdens of na HYPERION*	17 (10,6)	59 (36,9)	0,24 (0,14; 0,41) $< 0,0001$

Eerste voorval van het samengestelde primaire eindpunt, per afzonderlijk eindpunt [†]			
Overlijden door welke oorzaak dan ook	7 (4,4)	5 (3,1)	
Niet-geplande ziekenhuisopname van ≥ 24 uur door PAH	2 (1,3)	12 (7,5)	
Atriale septostomie	0	0	
Longtransplantatie	0	0	
Verslechtering van de inspanningscapaciteit door PAH	8 (5,0)	46 (28,8)	
Deelnemers met voorvallen van een van de eindpunten van het samengestelde eindpunt [‡]			
Overlijden door welke oorzaak dan ook	7 (4,4)	6 (3,8)	
Niet-geplande ziekenhuisopname van ≥ 24 uur door PAH	3 (1,9)	14 (8,8)	
Atriale septostomie	0	0	
Longtransplantatie	0	0	
Verslechtering van de inspanningscapaciteit door PAH [§]	8 (5,0)	46 (28,8)	

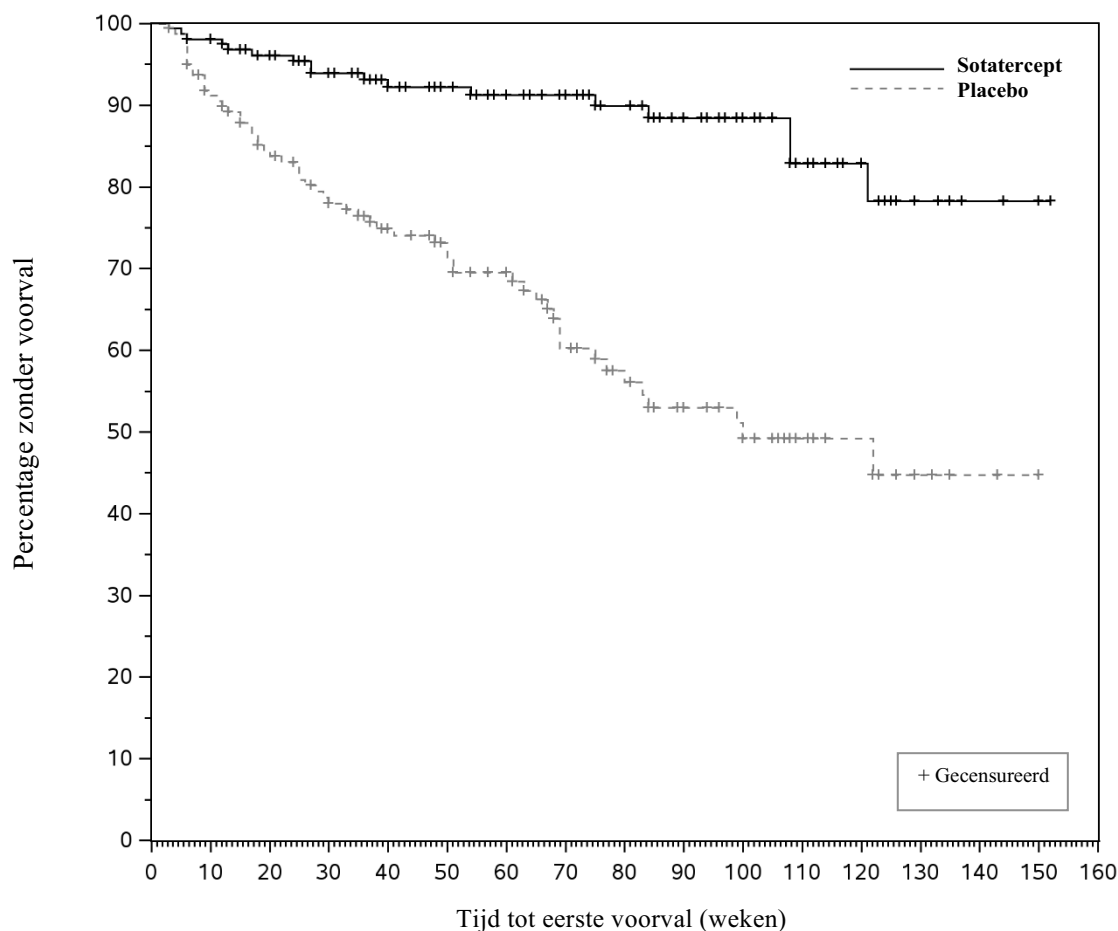
* De analyse van het primaire samengestelde eindpunt omvat het eerste optreden van een toegekend voorval van klinische verslechtering. Alle sterfgevallen zijn inbegrepen, ongeacht of ze zijn toegekend en ongeacht of ze plaatsvonden tijdens of na HYPERION, met uitzondering van sterfgevallen die optraden na inclusie in SOTERIA.

[†] Deelnemers met > 1 eindpunt worden alleen meegeteld voor het eindpunt dat het eerst optrad. Deelnemers bij wie meerdere eindpunten tegelijkertijd optraden als eerste voorval, worden meegeteld voor ieder van toepassing zijnde eerste eindpunt.

[‡] Geeft ieder afzonderlijk eindpunt van het primaire gecombineerde eindpunt weer als een afzonderlijke uitkomst. Een deelnemer komt in meer dan één rij voor als meerdere voorvallen die voldoen aan de definitie van het primaire eindpunt zijn waargenomen.

[§] Gedefinieerd als een daling van de 6MWD ten opzichte van het gemiddelde van de uitkomst van 2 opeenvolgende testen (die minimaal 4 uur uit elkaar moeten liggen) en ten minste 1 van de volgende voorvallen: verslechtering van WHO FC, tekenen/symptomen van toegenomen rechterhartfalen; of toevoeging/wijziging van een achtergrondbehandeling voor PAH.

Figuur 2: Kaplan-Meier-curve van de tijd tot eerste voorval van klinische verslechtering in HYPERION



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

n = aantal deelnemers at risk

De secundaire eindpunten waren verbeteringen in ‘*multicomponent improvement*’ (MCI), NT-proBNP, WHO FC en 6MWD.

MCI werd gemeten aan de hand van het percentage deelnemers dat in week 24 ten opzichte van de uitgangswaarde aan alle van de volgende criteria voldeed: verbetering van de 6MWD (toename ≥ 30 m), verbetering van NT-proBNP (daling van NT-proBNP ≥ 30 % of behoud/halen van een NT-proBNP-waarde < 300 ng/L) en verbetering van WHO FC of behoud van WHO FC II. Voor elk criterium van de MCI-definitie was het percentage deelnemers hoger in de sotaterceptgroep dan in de placebogroep. Het percentage deelnemers dat aan alle drie de MCI-criteria voldeed was significant hoger in de sotaterceptgroep (29,4 %) dan in de placebogroep (14,6 %) ($p = 0,003$). In week 24 was het mediane behandelverschil in 6MWD tussen de sotatercept- en placebogroep 21,4 m (95 %-BI: 4,65, 38,24). Het mediane behandelverschil in NT-proBNP tussen de sotatercept- en placebogroep was -308,6 pg/ml (95 %-BI: -434,84, -182,37). Een verbetering van WHO FC ten opzichte van de uitgangswaarde trad op bij 55,2 % van de patiënten in de sotaterceptgroep versus 38,9 % in de placebogroep.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Winrevair in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij patiënten met PAH in de klinische fase 2 en fase 3 onderzoeken PULSAR, SPECTRA en STELLAR waren de geometrisch gemiddelde (% variatiecoëfficiënt (CV %)) *steady-state* AUC en *steady-state* piekconcentratie ($C_{\max}$) bij de dosis van 0,7 mg/kg om de 3 weken respectievelijk 171,3 mcg×d/ml (34,2 %) en 9,7 mcg/ml (30 %). De AUC en $C_{\max}$ van sotatercept stijgen evenredig met de dosis. De *steady-state* wordt na ongeveer 15 weken behandeling bereikt. De accumulatie van de AUC van sotatercept was ongeveer 2,2. De blootstelling aan sotatercept bij deelnemers met PAH in het fase 3 onderzoek ZENITH was consistent met de gegevens hierboven.

Absorptie

Gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse is de absolute biologische beschikbaarheid van de subcutane (SC) formulering ongeveer 66 %. De maximale concentratie van sotatercept wordt bereikt bij een mediane tijd tot geneesmiddelpiekconcentratie ($T_{\max}$) van ongeveer 7 dagen (spreiding van 2 tot 8 dagen) na meerdere doseringen om de 4 weken.

Distributie

Het centrale verdelingsvolume (CV %) van sotatercept is ongeveer 3,6 l (24,7 %). Het perifere verdelingsvolume (CV%) is ongeveer 1,7 l (73,3 %).

Biotransformatie

Sotatercept wordt gekataboliseerd door algemene eiwitafbraakprocessen.

Eliminatie

De klaring van sotatercept is ongeveer 0,18 l/dag. De geometrische gemiddelde terminale halfwaardetijd (CV %) is ongeveer 21 dagen (33,8 %).

Specifieke populaties

Leeftijd, geslacht en etnische herkomst

Er werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van sotatercept op basis van leeftijd (18 tot 81 jaar), geslacht of etnische herkomst (82,9 % wit, 3,1 % zwart, 7,1 % Aziatisch en 6,9 % anders).

Lichaamsgewicht

De klaring en het centrale verdelingsvolume van sotatercept namen toe met het lichaamsgewicht. Het op gewicht gebaseerde aanbevolen doseringsschema leidt tot consistente blootstellingen aan sotatercept.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van sotatercept was vergelijkbaar bij PAH-patiënten met een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis (eGFR van 30 tot 89 ml/min per 1,73 m²) en met een normale nierfunctie (eGFR $\geq$ 90 ml/min per 1,73 m²). Ernstige nierfunctiestoornis (eGFR van 15 tot 30 ml/min per 1,73 m², n = 3) had geen effect op de farmacokinetiek van sotatercept. Daarnaast is de farmacokinetiek van sotatercept bij patiënten zonder PAH en met terminale nierziekte (*end-stage renal disease*, ESRD) (eGFR < 15 ml/min per 1,73m²) en patiënten met een normale nierfunctie vergelijkbaar. Sotatercept is niet dialyseerbaar tijdens hemodialyse. Er is een beperkt aantal gegevens over gebruik van sotatercept bij PAH-patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR <30 ml/min per 1,73 m²).

Leverfunctiestoornis

Sotatercept is niet onderzocht bij PAH-patiënten met een leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A tot C). Naar verwachting beïnvloedt een leverfunctiestoornis het metabolisme van sotatercept niet omdat sotatercept wordt gemetaboliseerd door middel van cellulair katabolisme.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen carcinogeniciteits- of mutageniciteitsonderzoek naar sotatercept uitgevoerd.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Bij ratten en apen duurden de langste SC toxiciteitsonderzoeken respectievelijk 3 maanden en 9 maanden. Bij ratten waren de ongunstige bevindingen onder andere degeneratie van afvoerende kanalen/testikels, congestie/necrose van de bijnieren, en membranoproliferatieve glomerulonefritis en tubulo-interstitiële nefritis in de nieren. De veranderingen in de nieren waren niet reversibel na een herstelperiode van 1 maand. Bij apen waren de ongunstige veranderingen onder andere een toename van de interstitiële matrix bij de corticomedullaire overgang, nauwere glomerulaire haarvaten, glomerulonefritis en tubulo-interstitiële nefritis in de nieren. De nierveranderingen bij apen waren deels reversibel na een herstelperiode van 3 maanden. Bij het *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) bij ratten en apen was de blootstelling aan sotatercept ≤ 2 maal de klinische blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosis voor de mens (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD). Andere bevindingen bij klinische blootstellingsmarges bij apen waren onder meer leverontstekingsinfiltraten, lymfoïde depletie in de milt en ontstekingsinfiltraten in de choroïdplexus.

Reproductietoxiciteit

In een onderzoek naar vrouwelijke vruchtbaarheid was de vruchtbaarheidscyclus langer, waren er minder zwangerschappen, was er meer verlies vóór en na de innesteling en werden er minder jongen levend geboren. Bij het NOAEL voor vrouwelijke vruchtbaarheidseindpunten was de blootstelling aan sotatercept 2-maal de klinische AUC bij de MRHD.

Bij mannen waren er niet-reversibele histologische veranderingen in de afvoerende kanalen, testikels en bijballen. Histomorfologische veranderingen in de testikels van ratten correleerden met een verlaagde vruchtbaarheidsindex. Deze herstelde tijdens een behandelingsvrije periode van 13 weken. Er werd geen NOAEL voor histologische veranderingen in de testikels vastgesteld. De NOAEL voor functionele veranderingen in de mannelijke vruchtbaarheid levert een systemische blootstelling op die 2-maal zo hoog is als de klinische blootstelling van de MRHD.

In onderzoek naar embryofoetale ontwikkelingstoxiciteit waren er bij ratten en konijnen minder levende foetussen, het lichaamsgewicht van de foetussen was lager, de ossificatie was vertraagd en het aantal resorpties en verliezen na de innesteling was hoger. Bij alleen ratten traden ook veranderingen aan het skelet op (meer extra ribben en veranderingen in het aantal thoracale of lumbale wervels). Bij de NOAEL bij ratten en konijnen was de blootstelling aan sotatercept 2-maal, respectievelijk 0,4-maal de klinische blootstelling van de MRHD.

In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten waren geen aan sotatercept gerelateerde bijwerkingen bij de jongen van de eerste generatie nakomelingen (F1) van moederdieren die sotatercept kregen toegediend tijdens de dracht bij geschatte blootstellingen van maximaal 2-maal de MRHD. Bij F1-jongen van moederdieren die tijdens de zoogperiode sotatercept kregen toegediend, waren afnames van het gewicht van de jongen gecorreleerd met vertragingen in de seksuele rijping. De NOAEL voor de effecten op de groei en rijping van pups levert een systemische blootstelling op die 0,6-maal hoger is dan de klinische blootstelling van de MRHD.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Citroenzuurmonohydraat (E330)
Natriumcitraat (E331)
Polysorbaat 80 (E433)
Sucrose

Oplosmiddel

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

4 jaar

Na reconstitutie

Het is aangetoond dat de biochemische en biofysische *in use*-stabiliteit 4 uur bij 30 °C is.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk of niet later dan 4 uur na reconstitutie gebruikt worden.

Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de *in use*-bewaartijden en omstandigheden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Winrevair 45 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Injectieflacon van type I-glas met een broombutylrubber stop met polymeer coating en aluminium verzegeling met limoenkleurige polypropyleen flip-off dop met 45 mg sotatercept.

De injectieflacon heeft een capaciteit van 2 ml.

De voorgevulde spuit (patroon van type I-glas gesloten met een broombutylrubber stop) bevat 1 ml oplosmiddel.

Winrevair 60 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Injectieflacon van type I-glas met een broombutylrubber stop met polymeer coating en aluminium verzegeling met bordeauxrode polypropyleen flip-off dop met 60 mg sotatercept.

De injectieflacon heeft een capaciteit van 2 ml.

De voorgevulde spuit (patroon van type I-glas gesloten met een broombutylrubber stop) bevat 1,3 ml oplosmiddel.

Winrevair poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

- Kit met 1 injectieflacon met 45 mg poeder, 1 voorgevulde spuit met 1 ml oplosmiddel, 1 doseerspuit met 0,1 ml maatstreepjes, 1 verbindingsstuk (13 mm), 1 injectienaald en 4 alcoholdoekjes.

- Kit met 2 injectieflacons met 45 mg poeder, 2 voorgevulde spuit met 1 ml oplosmiddel, 1 doseerspuit met 0,1 ml maatstreepjes, 2 verbindingstukken (13 mm), 1 injectienaald en 8 alcoholdoekjes.
- Kit met 1 injectieflacon met 60 mg poeder, 1 voorgevulde spuit met 1,3 ml oplosmiddel, 1 doseerspuit met 0,1 ml maatstreepjes, 1 verbindingstuk (13 mm), 1 injectienaald en 4 alcoholdoekjes.
- Kit met 2 injectieflacons met 60 mg poeder, 2 voorgevulde spuit met 1,3 ml oplosmiddel, 1 doseerspuit met 0,1 ml maatstreepjes, 2 verbindingstukken (13 mm), 1 injectienaald en 8 alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Kies de juiste kit

Als er door het gewicht van een patiënt 2 injectieflacons van 45 mg of 2 injectieflacons van 60 mg nodig zijn, gebruik dan een kit met 2 injectieflacons in plaats van 2 kits met 1 injectieflacon om meerdere injecties te voorkomen. (zie rubriek 6.5).

Instructies voor de reconstitutie en toediening

Winrevair poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie moet vóór gebruik gereconstitueerd worden en worden toegediend als 1 injectie, afhankelijk van het gewicht van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Lees de aparte gebruiksaanwijzing die in de kit zit voor gedetailleerde stapsgewijze instructies voor het klaarmaken en toedienen van het geneesmiddel. Hieronder staat een samenvatting van de instructies voor het reconstitueren en de toediening.

Reconstitutie

- Haal de kit uit de koelkast en wacht 15 minuten. Zo kunnen de voorgevulde spuit(en) en het geneesmiddel vóór bereiding op kamertemperatuur komen.
- Controleer de injectieflacon om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel nog houdbaar is. Het poeder is wit tot gebroken wit. Het kan als een soort koek in de injectieflacon zitten of in kleinere stukjes gebroken zijn.
- Haal de dop van de injectieflacon met het poeder. Maak de rubber stop schoon met een alcoholdoekje.
- Maak het verbindingstuk vast aan de injectieflacon.
- Controleer de voorgevulde spuit op beschadigingen en lekken. Controleer of er geen zichtbare deeltjes in het steriele water zitten.
- Breek de dop van de voorgevulde spuit af en maak de spuit vast aan het verbindingstuk.
- Spuit al het steriele water uit de vastgemaakte spuit in de injectieflacon met het poeder.
 - De voorgevulde spuit in de kit met de injectieflacon met 45 mg poeder bevat 1,0 ml steriel water.
 - De voorgevulde spuit in de kit met de injectieflacon met 60 mg poeder bevat 1,3 ml steriel water.
- Na reconstitutie komt er uit de 45 mg-injectieflacon een dosis van maximaal 0,9 ml van het geneesmiddel. Uit de 60 mg-injectieflacon komt een dosis van maximaal 1,2 ml van het geneesmiddel. Na reconstitutie is de uiteindelijke concentratie 50 mg/ml.
- Zwenk de injectieflacon rustig om het geneesmiddel te reconstitueren. Niet schudden of hard bewegen.
- Laat de injectieflacon tot 3 minuten staan. De belletjes gaan dan weg.
- Bekijk de gereconstitueerde oplossing. Als deze goed gemengd is, is de gereconstitueerde oplossing helder tot melkachtig en kleurloos tot licht bruineel. Er mogen geen klontjes of poeder in zitten.
- Schroef de spuit van het verbindingstuk. Gooi de lege spuit weg.
- Als er een kit met 2 injectieflacons voorgeschreven is, herhaal dan de stappen hierboven om de tweede injectieflacon klaar te maken.
- Gebruik de gereconstitueerde oplossing zo snel mogelijk, maar uiterlijk 4 uur na reconstitutie.

Klaarmaken van de doseerspuit

- Inspecteer de gereconstitueerde oplossing voordat u de doseerspuit klaarmaakt. De gereconstitueerde oplossing moet helder tot melkachtig en kleurloos tot licht bruineel zijn. Er mogen geen klontjes of poeder in zitten.
- Maak het verbindingstuk schoon met een alcoholdoekje.

- Haal de doseerspuit uit de verpakking. Maak de doseerspuit vast aan het verbindingstuk.
- Draai de spuit met de injectieflacon ondersteboven. Zuig het juiste volume voor injectie op. Dit is afhankelijk van het gewicht van de patiënt.
 - Als er voor de dosis 2 injectieflacons nodig zijn, zuig dan de volledige inhoud uit de eerste injectieflacon op en spuit alles langzaam in de tweede injectieflacon om nauwkeurig te kunnen doseren.
 - Draai de spuit met de injectieflacon ondersteboven en zuig de benodigde hoeveelheid van het geneesmiddel op.
- Druk, indien nodig, de zuiger in om het teveel aan geneesmiddel of lucht uit de spuit te verwijderen.
- Haal de spuit van het verbindingstuk en maak de naald vast.

Toediening

Winrevair moet worden toegediend met 1 subcutane injectie.

- Kies een injectieplaats op de buik (op ten minste 5 cm afstand van de navel), het bovenbeen of de bovenarm. Maak deze plaats schoon met een alcoholdoekje. Kies voor elke injectie een andere plaats zonder littekens en die niet gevoelig of blauw is.
 - Voor toediening door de patiënt of verzorger: leer ze om alleen in de buik of het bovenbeen te prikken (zie het boekje ‘Gebruiksaanwijzing’).
- Geef de subcutane injectie.
- Gooi de lege spuit weg. Gebruik de spuit niet opnieuw.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Zie rubriek 4.4 voor instructies over het terugvinden van de herkomst van biologicals.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 augustus 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Winrevair 45 mg poeder voor oplossing voor injectie

Winrevair 60 mg poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Winrevair 45 mg poeder voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 45 mg sotatercept. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 50 mg sotatercept.

Winrevair 60 mg poeder voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 60 mg sotatercept. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 50 mg sotatercept.

Sotatercept is een recombinant homodimeer fusie-eiwit. Het bestaat uit het extracellulaire domein van menselijk activinereceptor type IIA (ActRIIA) dat gekoppeld is aan het Fc-domein van menselijk IgG1. Het wordt met recombinant-DNA-techniek geproduceerd in de ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie).

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Winrevair is geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassenen met WHO functionele klasse (FC) II, III en IV (zie rubriek 5.1). Winrevair wordt gebruikt in combinatie met andere behandelingen voor PAH.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Winrevair mag alleen worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van PAH.

Dosering

Winrevair wordt eenmaal per 3 weken toegediend via 1 subcutane injectie. De hoeveelheid is afhankelijk van het gewicht van de patiënt.

Aanbevolen startdosis

De waarde van de hemoglobine (Hb) en het aantal bloedplaatjes moeten vóór de eerste dosis worden bepaald (zie rubriek 4.4). Starten met de behandeling is gecontra-indiceerd als het aantal bloedplaatjes blijvend $< 50 \times 10^9/l$ is (zie rubriek 4.3).

De behandeling wordt gestart met een eenmalige dosis van 0,3 mg/kg (zie tabel 1).

Tabel 1: Injectievolume voor de dosis van 0,3 mg/kg

Gewicht patiënt (kg)	Injectievolume (ml)*	Verpakkingstype
30,0 – 40,8	0,2	Verpakking met 1 injectieflacon van 45 mg
40,9 – 57,4	0,3	
57,5 – 74,1	0,4	
74,2 – 90,8	0,5	
90,9 – 107,4	0,6	
107,5 – 124,1	0,7	
124,2 – 140,8	0,8	
140,9 – 157,4	0,9	
157,5 – 174,1	1,0	Verpakking met 1 injectieflacon van 60 mg
174,2 – 180,0	1,1	

*De concentratie van de gereconstitueerde oplossing is 50 mg/ml (zie rubriek 6.6)

Aanbevolen uiteindelijke dosis

3 weken na de eenmalige startdosis van 0,3 mg/kg moet de dosis worden verhoogd naar de aanbevolen uiteindelijke dosis van 0,7 mg/kg nadat gecontroleerd is of de waarde van het Hb en het aantal bloedplaatjes acceptabel zijn (zie rubriek 4.2 *'Dosisaanpassingen bij een verhoogd Hb of verlaagd aantal bloedplaatjes'*). De behandeling moet worden voortgezet met 0,7 mg/kg om de 3 weken, tenzij er dosisaanpassingen nodig zijn.

Tabel 2: Injectievolume voor de dosis van 0,7 mg/kg

Gewicht patiënt (kg)	Injectievolume (ml)*	Verpakkingstype
30,0 – 31,7	0,4	Verpakking met 1 injectieflacon van 45 mg
31,8 – 38,9	0,5	
39,0 – 46,0	0,6	
46,1 – 53,2	0,7	
53,3 – 60,3	0,8	
60,4 – 67,4	0,9	
67,5 – 74,6	1,0	Verpakking met 1 injectieflacon van 60 mg
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	
96,1 – 103,2	1,4	Verpakking met 2 injectieflacons van 45 mg
103,3 – 110,3	1,5	
110,4 – 117,4	1,6	
117,5 – 124,6	1,7	
124,7 – 131,7	1,8	
131,8 – 138,9	1,9	
139,0 – 146,0	2,0	Verpakking met 2 injectieflacons van 60 mg
146,1 – 153,2	2,1	
153,3 – 160,3	2,2	
160,4 – 167,4	2,3	
167,5 en meer	2,4	

*De concentratie van de gereconstitueerde oplossing is 50 mg/ml (zie rubriek 6.6)

Dosisaanpassingen bij een verhoogd Hb of verlaagd aantal bloedplaatjes

Bij de eerste 5 doses moet de waarde van het Hb en het aantal bloedplaatjes worden gecontroleerd, of langer als de waarden niet stabiel zijn. Daarna moeten iedere 3 tot 6 maanden het Hb en de bloedplaatjes worden gecontroleerd. Als het nodig is, moet de dosis aangepast worden (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

De behandeling moet 3 weken worden uitgesteld (dit is uitstel met 1 dosis) in een van de volgende situaties:

- Hb stijgt met $> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) ten opzichte van de vorige dosis en ligt boven de *upper limit of normal* (ULN).
- Hb stijgt met $> 2,48$ mmol/l (4 g/dl) ten opzichte van de uitgangswaarde.
- Hb stijgt met $> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) boven de ULN.
- Aantal bloedplaatjes neemt af tot $< 50 \times 10^9/l$.

De waarden van het Hb en de bloedplaatjes moeten weer bepaald worden voordat de behandeling hervat wordt.

Als de behandeling meer dan 9 weken uitgesteld is, moet de behandeling opnieuw gestart worden met 0,3 mg/kg. De dosis moet verhoogd worden naar de uiteindelijke dosis van 0,7 mg/kg als de waarden van het Hb en het aantal bloedplaatjes acceptabel zijn.

Als de behandeling meer dan 9 weken uitgesteld is omdat het aantal bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$ blijft, moet de arts de voordelen en risico's voor de patiënt herevalueren voordat de behandeling herstart wordt.

Gemiste dosis

Dien Winrevair zo snel mogelijk toe als een dosis wordt gemist. Als de gemiste dosis niet binnen 3 dagen na de geplande datum wordt toegediend, moet het schema aangepast worden om het doseringsinterval van 3 weken aan te houden.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Er is een beperkt aantal gegevens over het gebruik van sotatercept bij PAH-patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (*estimated glomerular filtration rate* (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, eGFR) < 30 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij een leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A tot C). Sotatercept is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Winrevair bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Winrevair is alleen voor eenmalig gebruik.

Het moet vóór gebruik gereconstitueerd worden. Het gereconstitueerde geneesmiddel is een heldere tot melkachtige oplossing en kleurloos tot licht bruineel.

Winrevair moet worden toegediend via een subcutane injectie in de buik (op minstens 5 cm afstand van de navel), de bovenarm of het bovenbeen. Het mag niet worden geïnjecteerd op plaatsen met littekens, plaatsen die gevoelig zijn of blauwe plekken hebben. Er moet een andere injectieplaats worden gebruikt voor opeenvolgende injecties.

Voor instructies over de juiste bereiding en toediening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten bij wie het aantal bloedplaatjes blijvend $< 50 \times 10^9/l$ is voor de start van de behandeling.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Erythrocytose

Tijdens de behandeling met sotatercept is bij patiënten een stijging van het Hb waargenomen. Ernstige erythrocytose kan het risico op trombo-embolische voorvallen en het hyperviscositeitssyndroom verhogen. Wees voorzichtig bij patiënten met erythrocytose en een verhoogd risico op trombo-embolische voorvallen. Het Hb moet bij de eerste 5 doses vóór elke dosis gecontroleerd worden of langer als de waarden niet stabiel zijn. Daarna moet het iedere 3 tot 6 maanden worden gecontroleerd om te bepalen of er een dosisaanpassing nodig is (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Ernstige trombocytopenie

Bij sommige patiënten die sotatercept gebruiken is een verlaging van het aantal bloedplaatjes waargenomen, inclusief ernstige trombocytopenie (aantal bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$). Trombocytopenie werd vaker gerapporteerd bij patiënten die ook een prostacycline-infuus kregen (7,7 % tot 24,5 %) in vergelijking met patiënten die dit infuus niet kregen (0,0 % tot 3,7 %) (zie rubriek 4.8). Ernstige trombocytopenie kan het risico op bloedingen verhogen. Het aantal bloedplaatjes moet bij de eerste 5 doses vóór elke dosis gecontroleerd worden, of langer als de waarden niet stabiel zijn. Daarna moet het iedere 3 tot 6 maanden gecontroleerd worden om te bepalen of er een dosisaanpassing nodig is (zie rubriek 4.2).

Ernstige bloeding

In klinische onderzoeken zijn tijdens de behandeling met sotatercept ernstige bloedingen waargenomen (waaronder gastro-intestinale en intracraniale bloedingen) bij 4,3 % tot 7,0 % van de patiënten (zie rubriek 4.8). Patiënten met ernstige bloedingen kregen vaker een achtergrondbehandeling met prostacycline en/of antitrombotische middelen, hadden vaker een laag aantal bloedplaatjes of waren 65 jaar of ouder. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen van bloedverlies. Een arts moet bloedingen beoordelen en overeenkomstig behandelen. Sotatercept mag niet toegediend worden als de patiënt een ernstige bloeding heeft.

Beperkingen van de klinische gegevens

In de klinische onderzoeken werden geen deelnemers geïncludeerd met PAH geassocieerd met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv), portale hypertensie, schistosomiase of pulmonale veno-occlusieve ziekte (PVOD).

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat 0,20 mg polysorbaat 80 in elke ml gereconstitueerde oplossing. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Een zwangerschapstest wordt aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden vóór het starten met de behandeling. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling tot en met minimaal 4 maanden na de laatste dosis als de behandeling wordt gestopt (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van sotatercept bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (toename van verlies na de innesteling, verlaging van het lichaamsgewicht van de foetus en vertraging van de botvorming) (zie rubriek 5.3).

Winrevair wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sotatercept / metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen / zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling tot en met 4 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek blijkt dat sotatercept de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen kan verminderen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sotatercept heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen in STELLAR, ZENITH of HYPERION (hoogste frequentie in de onderzoeken) waren epistaxis (45,3 %), hoofdpijn (26,7 %), teleangiëctasie (26,3 %), diarree (25,6 %), verhoogde hemoglobine (15,1 %), trombocytopenie (15,1 %), duizeligheid (14,7 %), rugpijn (14 %), huiduitslag (12,3 %), maag-darmstelselbloeding (11,6 %) en bloeding van het tandvlees (10,5 %).

De vaakst gemelde ernstige bijwerkingen waren trombocytopenie (< 1,2 %), epistaxis (< 1,2 %) en duizeligheid (< 1,2 %).

De bijwerkingen die het vaakst leidden tot stoppen met de behandeling waren epistaxis en teleangiëctasie.

Tabel met bijwerkingen

De veiligheid van sotatercept is geëvalueerd in de placebogecontroleerde STELLAR-, ZENITH- en HYPERION-fase 3-onderzoeken. Hierin werden respectievelijk 163, 86 en 160 patiënten met PAH behandeld met sotatercept (zie rubriek 5.1). De mediane duur van de behandeling met sotatercept was 313 dagen in STELLAR, 434,5 dagen in ZENITH en 442,5 dagen in HYPERION.

In tabel 3 worden de bijwerkingen van sotatercept weergegeven die zijn gemeld in placebogecontroleerde klinische onderzoeken en tijdens toezicht na het in de handel brengen. Deze staan per MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare, na het in de handel brengen verkregen gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Urineweginfecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Trombocytopenie ^{1,2} Verhoogd hemoglobine ¹
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid Hoofdpijn
Hartaandoeningen	Niet bekend	Pericardeffusie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Epistaxis
	Soms	Intrapulmonale shunt ³
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree Bloeding van het tandvlees ⁴ Maag-darmsstelselbloeding ^{4,5}
	Vaak	Colonangio-ectasie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Teleangiëctasie ¹ Huiduitslag
	Vaak	Erytheem Huidhypopigmentatie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Rugpijn ⁴
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Jeuk op de injectieplaats
Onderzoeken	Vaak	Verhoogde bloeddruk ^{1,6}

¹ Zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

² Hieronder vallen 'trombocytopenie' en 'minder bloedplaatjes'

³ Zie 'Langetermijnveiligheidsgegevens'

⁴ De frequentie is gebaseerd op ZENITH

⁵ Hieronder vallen 'gastro-intestinale bloeding', 'bloeding van bovenste deel van maag-darmkanaal', 'bloedbraken', 'bloeding van onderste deel van maag-darmkanaal', 'bloederige faeces', 'rectale hemorrhagie', 'melaena' en 'hemorragische gastritis'

⁶ Hieronder vallen 'hypertensie', 'verhoogde diastolische bloeddruk' en 'verhoogde bloeddruk'

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verhoogd hemoglobine

In STELLAR werd verhoogd Hb ('verhoogd hemoglobine' en 'polycytemie') gerapporteerd bij 8,6 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Op basis van laboratoriumgegevens kwam een matige verhoging in Hb ($> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) boven de ULN) voor bij 15,3 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. De verhogingen in Hb werden behandeld met dosisaanpassingen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

In ZENITH werd verhoogd Hb gerapporteerd bij 15,1 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Op basis van laboratoriumgegevens kwam een matige verhoging in Hb voor bij 7,1 % van de patiënten die sotatercept gebruikten.

In HYPERION werd verhoogd Hb gerapporteerd bij 11,3 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Op basis van laboratoriumgegevens kwam een matige verhoging in Hb voor bij 5,7 % van de patiënten die sotatercept gebruikten.

Trombocytopenie

In STELLAR werd trombocytopenie ('trombocytopenie' en 'minder bloedplaatjes') gerapporteerd bij 10,4 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Een ernstig verlaagd aantal bloedplaatjes van $< 50 \times 10^9/l$ kwam

voor bij 3,1 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Trombocytopenie werd vaker gerapporteerd bij patiënten die ook een prostacycline-infuus kregen (21,5 %) vergeleken met patiënten die dit infuus niet kregen (3,1 %).

In ZENITH werd trombocytopenie gerapporteerd bij 15,1 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Een ernstig verlaagd aantal bloedplaatjes van $< 50 \times 10^9/l$ kwam voor bij 6,0 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Trombocytopenie werd alleen gerapporteerd bij patiënten die ook een prostacycline-infuus kregen (24,5 %).

In HYPERION werd trombocytopenie gerapporteerd bij 4,4 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Er kwam geen ernstig verlaagd aantal bloedplaatjes van $< 50 \times 10^9/l$ voor bij patiënten die sotatercept gebruikten. Trombocytopenie werd vaker gerapporteerd bij patiënten die ook een prostacycline-infuus kregen (7,7 %) vergeleken met patiënten die geen prostacycline-infuus kregen (3,7 %).

De trombocytopenie werd behandeld met dosisaanpassingen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Teleangiëctasie

In STELLAR werd teleangiëctasie waargenomen bij 16,6 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. De mediane tijd tot het optreden van de symptomen was 18,6 weken. De behandeling moest stopgezet worden bij 1 % in de sotaterceptgroep vanwege teleangiëctasie.

In ZENITH werd teleangiëctasie waargenomen bij 25,6 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. De mediane tijd tot het optreden van de symptomen was 12,8 weken. De behandeling werd niet stopgezet in de sotaterceptgroep vanwege teleangiëctasie.

In HYPERION werd teleangiëctasie waargenomen bij 26,3 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. De mediane tijd tot het optreden van de symptomen was 19,6 weken. De behandeling moest stopgezet worden bij 0,6 % in de sotaterceptgroep vanwege teleangiëctasie.

Verhoogde bloeddruk

In STELLAR werd verhoogde bloeddruk gerapporteerd bij 4,3 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Bij patiënten die sotatercept gebruikten, was na 24 weken de gemiddelde systolische bloeddruk ten opzichte van de uitgangswaarde met 2,2 mmHg gestegen. De diastolische bloeddruk was na 24 weken gestegen met 4,9 mmHg.

In ZENITH werd verhoogde bloeddruk gerapporteerd bij 2,3 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Bij patiënten die sotatercept gebruikten, was na 24 weken de gemiddelde systolische bloeddruk ten opzichte van de uitgangswaarde met 3,1 mmHg gestegen. De diastolische bloeddruk was na 24 weken gestegen met 5,1 mmHg.

In HYPERION werd verhoogde bloeddruk gerapporteerd bij 6,9 % van de patiënten die sotatercept gebruikten. Bij patiënten die sotatercept gebruikten, was na 24 weken de gemiddelde systolische bloeddruk ten opzichte van de uitgangswaarde met 3,6 mmHg gestegen. De diastolische bloeddruk was na 24 weken gestegen met 4,5 mmHg.

Pericardeffusie

Er zijn gevallen gemeld van nieuw ontstane of verergerende pericardeffusie (inclusief harttamponade) bij patiënten die met sotatercept werden behandeld, ondanks verbeterde of stabiele hemodynamiek van PAH. De meeste gevallen werden gemeld bij patiënten met PAH gepaard gaand met bindweefselziekte, bestaande pericardeffusie, of beide; de meesten kregen ook prostacycline-analogen.

Ouderen

Met uitzondering van bloedingen (een groep bijwerkingen van klinisch belang) waren er geen verschillen in de veiligheid tussen de subgroepen < 65 jaar en ≥ 65 jaar.

In STELLAR kwamen bloedingen vaker voor in de oudere sotaterceptsubgroep (52 % versus 31,9 % bij patiënten van < 65 jaar). Maar er was geen opmerkelijke disbalans tussen de leeftijdscategorieën voor een

specifieke bloeding. Een ernstige bloeding kwam voor bij 3,6 % van de patiënten < 65 jaar en bij 8 % van de patiënten ≥ 65 jaar die sotatercept gebruikten.

In ZENITH kwamen bloedingen vaker voor in de oudere sotaterceptsubgroep (73,3 % versus 60,7 % bij patiënten van < 65 jaar). Een ernstige bloeding kwam voor bij 3,6 % van de patiënten < 65 jaar en bij 13,3 % van de patiënten ≥ 65 jaar die sotatercept gebruikten.

In HYPERION kwamen bloedingen vaker voor in de oudere sotaterceptsubgroep (55,9 % versus 38 % bij patiënten van < 65 jaar). Een ernstige bloeding kwam voor bij 2,2 % van de patiënten < 65 jaar en bij 13,2 % van de patiënten ≥ 65 jaar die sotatercept gebruikten.

Langetermijnveiligheidsgegevens

Gecombineerde langetermijn veiligheidsgegevens van 431 patiënten die deelnamen aan klinische fase 2- en fase 3 onderzoeken zijn beschikbaar (PULSAR, SPECTRA en STELLAR). De meerderheid van deze patiënten vervolgde hun deelname in SOTERIA, een lopend open-label follow-up onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van sotatercept op de lange termijn. De gemiddelde duur van de blootstelling was 173 weken, met een maximale blootstelling van 355 weken. Het veiligheidsprofiel was over het algemeen vergelijkbaar met dat waargenomen in het STELLAR-hoofdonderzoek. Bij deelnemers bij wie de hypoxemie verergerde ondanks verbeterde PAH-hemodynamiek is melding gemaakt van een intrapulmonale rechts-linksshunt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In een fase 1-onderzoek bij gezonde vrijwilligers ervaarde 1 deelnemer die een dosis sotatercept kreeg van 1 mg/kg, een verhoogd Hb geassocieerd met symptomatische hypertensie. Dit verbeterde door flebotomie.

Bij een overdosering bij patiënten met PAH moet nauwlettend gecontroleerd worden op verhogingen in het Hb en de bloeddruk. Gepaste ondersteunende zorg moet zo nodig verleend worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Sotatercept is niet dialyseerbaar tijdens hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihypertensiva, antihypertensiva voor pulmonale arteriële hypertensie. ATC-code: C02KX06

Werkingsmechanisme

Sotatercept is een activinesignaleringsremmer met een hoge selectiviteit voor activine A. Activine A is een dimere glycoproteïne dat bij de transformerende groeifactor-β (TGF-β) superfamilie van liganden hoort. Activine A bindt aan de type IIA activinereceptor (ActRIIA) en reguleert de belangrijkste signalering voor ontstekingen, celproliferatie, apoptose en weefselhomeostase.

Bij PAH-patiënten is de hoeveelheid activine A verhoogd. Wanneer activine aan ActRIIA bindt, wordt de proliferatieve signalering gestimuleerd. Tegelijkertijd wordt de signalering van de anti-proliferatieve *bone morphogenetic protein receptor type II* (BMPRII) verminderd. De disbalans in de ActRIIA-BMPRII-signalering bij PAH zorgt voor een hyperproliferatie van de cellen in de bloedvaten. Dit veroorzaakt een pathologische hermodellering van de longslagaderwand, een vernauwing van het arteriële lumen, een toename in de weerstand in de longvaten, resulterend in een verhoogde druk in de longslagader en rechterventrikeldisfunctie.

Sotatercept bestaat uit een recombinant homodimeer activinereceptor type IIA-Fc (ActRIIA-Fc) fusie-eiwit. Dit werkt als een 'val' voor liganden dat het overschot aan activine A en andere liganden voor ActRIIA opruimt om de activinesignalerings te remmen. Als gevolg daarvan herstelt sotatercept het evenwicht tussen de pro-proliferatieve (ActRIIA/Smad2/3-gemedieerde) en anti-proliferatieve (BMPRII/Smad1/5/8-gemedieerde) signalering om de proliferatie van de bloedvaten te reguleren.

Farmacodynamische effecten

Een klinisch fase 2-onderzoek (PULSAR) onderzocht de pulmonale vaatweerstand (*pulmonary vascular resistance*, PVR) bij patiënten met PAH nadat deze 24 weken behandeld waren met sotatercept. De afname in PVR ten opzichte van de uitgangswaarde was in de groepen die behandeld werden met 0,7 mg/kg en 0,3 mg/kg sotatercept significant groter dan in de placebogroep. Het voor placebo gecorrigeerde gemiddelde verschil in kleinste kwadraten (*least squares*, LS) ten opzichte van de uitgangswaarde bedroeg -269,4 dyn*sec/cm⁵ (95 %-BI: -365,8; -173,0) voor de groep die 0,7 mg/kg sotatercept kreeg. Voor de groep die 0,3 mg/kg sotatercept kreeg was dit -151,1 dyn*sec/cm⁵ (95 %-BI: -249,6; -52,6).

In ratmodellen van PAH verminderde een sotaterceptanaloog de expressie van pro-inflammatoire markers in de longslagaderwand, verminderde het leukocytenrekrutering, remde het de proliferatie van endotheel- en gladde spiercellen en bevorderde het apoptose in ziek vaatweefsel. Deze celveranderingen werden geassocieerd met een dunnere vaatwand, omgekeerde hermodellering van de longarteriewanden en het rechterventrikel en verbetering van de hemodynamiek.

Immunogeniciteit

In STELLAR werden in 27 % van de patiënten antilichamen tegen sotatercept (*anti-drug antibodies*, ADA) gedetecteerd. In ZENITH was dit bij 43 % van de patiënten het geval en in HYPERION bij 40 % van de patiënten. Er konden geen effecten van ADA op de farmacokinetiek, veiligheid of werkzaamheid worden vastgesteld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

STELLAR

In het STELLAR-hoofdonderzoek werd de werkzaamheid van sotatercept geëvalueerd bij volwassen patiënten met PAH. STELLAR was een dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch multicenteronderzoek met parallelle groepen waarin 323 patiënten met PAH (WHO FC II of III) gerandomiseerd werden in een verhouding van 1:1 naar sotatercept (startdosis 0,3 mg/kg verhoogd naar de uiteindelijke dosis van 0,7 mg/kg) (n = 163) of placebo (n = 160) eenmaal per 3 weken subcutaan toegediend. Patiënten gingen door met hun behandeling in de dubbelblinde-langetermijnbehandelingsperiode totdat alle patiënten week 24 hadden voltooid.

De deelnemers aan dit onderzoek waren volwassenen met een mediane leeftijd van 48,0 jaar (spreiding: 18 tot 82 jaar), van wie 16,7 % ≥ 65 jaar was. Het mediane gewicht was 68,2 kg (spreiding: 38,0 tot 141,3 kg). 89,2 % van de deelnemers was wit en 79,3 % was niet Spaans-Portugees of Latijns-Amerikaans. 79,3 % was vrouw. De vaakst voorkomende oorzaken van PAH waren idiopathische PAH (58,5 %), erfelijke PAH (18,3 %), PAH geassocieerd met bindweefselziekten (14,9 %), PAH geassocieerd met eenvoudige aangeboren hartziekte met een shunt van de systemische circulatie naar de longen (5 %) of door geneesmiddelen of toxines geïnduceerde PAH (3,4 %). De gemiddelde tijd tussen de diagnose van PAH en de screening was 8,76 jaar.

De meeste deelnemers kregen ofwel een drievoudige (61,3 %) ofwel een tweevoudige (34,7 %) achtergrondbehandeling voor PAH en meer dan een derde (39,9 %) kreeg een prostacycline-infuus. Het percentage deelnemers in WHO FC II was 48,6 % en in WHO FC III 51,4 %. In het STELLAR-onderzoek waren patiënten gediagnostiseerd met PAH geassocieerd met hiv, PAH geassocieerd met portale hypertensie, PAH geassocieerd met schistosomiasis en PVOD uitgesloten.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering in de 6-minutenwandeltest (*6-Minute Walk Distance*, 6MWD) ten opzichte van de uitgangswaarde in week 24. In de sotaterceptbehandelingsgroep was de mediane placebo-gecorrigeerde verandering in 6MWD vanaf de uitgangswaarde in week 24, 40,8 meter (95 %-BI: 27,5; 54,1; p < 0,001). De mediane placebo-gecorrigeerde veranderingen in 6MWD in week 24 werden ook

geëvalueerd in subgroepen. Het behandelingseffect was consistent in de verschillende subgroepen, waaronder geslacht, PAH-diagnostische groep, achtergrondbehandeling bij aanvang, behandeling met een prostacycline-infuus bij aanvang, WHO FC en PVR bij aanvang.

De secundaire eindpunten waren onder andere een verbetering op een aantal samengevoegde klinische aspecten (*multicomponent improvement (MCI)*), PVR, N-terminaal pro-natriuretisch peptide van het B-type (NT-proBNP), WHO FC, tijd tot overlijden of eerste optreden van een voorval van klinische verslechtering.

MCI was een vooraf gedefinieerd eindpunt gemeten aan de hand van het percentage patiënten dat alle drie volgende criteria bereikte in week 24 vergeleken met de uitgangswaarde: verbetering in 6MWD (toename ≥ 30 m), verbetering in NT-proBNP (daling in NT-proBNP ≥ 30 % of behouden/bereiken van NT-proBNP-spiegel < 300 ng/l), en verbetering in WHO FC of behoud van WHO FC II.

Ziekteprogressie werd gemeten aan de hand van tijd tot overlijden of eerste optreden van een voorval van klinische verslechtering. Voorvallen van klinische verslechtering waren onder andere door verslechtering op de wachtlijst komen voor een long- en/of harttransplantatie, noodzaak voor het instellen van een noodtherapie met een goedgekeurde achtergrondbehandeling voor PAH of de noodzaak om de dosis van het prostacycline-infuus te verhogen met ≥ 10 %, noodzaak voor atriale septostomie, ziekenhuisopname voor verslechterende PAH (≥ 24 uur), of verslechtering van PAH (verslechterde WHO FC en afname in 6MWD ≥ 15 %, waarbij beide voorvallen tegelijkertijd of op verschillende tijdstippen optreden). Voorvallen van klinische verslechtering en overlijden werden geregistreerd tot de laatste patiënt het bezoek van week 24 voltooide (gegevens tot de afsluitdatum voor gegevens; mediane duur van blootstelling 33,6 weken).

In week 24 vertoonde 38,9 % van de met sotatercept behandelde patiënten verbetering in MCI. In de placebogroep was dit 10,1 % ($p < 0,001$). Het mediane behandelingsverschil in PVR tussen de sotatercept- en de placebogroep was $-234,6 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ (95 % BI: $-288,4$; $-180,8$; $p < 0,001$). Het mediane behandelingsverschil in NT-proBNP tussen de sotatercept- en de placebogroep was $-441,6 \text{ pg/ml}$ (95 % BI: $-573,5$; $-309,6$; $p < 0,001$). Verbetering in WHO FC ten opzichte van de uitgangswaarde trad op bij 29 % van de patiënten die sotatercept kregen versus 13,8 % bij placebo ($p < 0,001$).

Behandeling met sotatercept resulteerde in een reductie van 82 % (HR 0,182, 95 % BI: 0,075, 0,441; $p < 0,001$) in overlijden of voorvallen van klinische verslechtering in vergelijking met placebo (zie tabel 4). Het effect van de behandeling met sotatercept ten opzichte van placebo begon in week 10 en duurde het hele onderzoek.

Tabel 4: Overlijden of voorvallen van klinische verslechtering in STELLAR

	Sotatercept (N = 163)	Placebo (N = 160)
Totaal aantal proefpersonen dat overleed of met ten minste één voorval van klinische verslechtering, n (%)	7 (4,3)	29 (18,1)
Beoordeling van overlijden of eerste optreden van voorvallen van klinische verslechtering*, n (%)		
Overlijden	2 (1,2)	6 (3,8)
Door een verslechtering op de wachtlijst komen voor een long- en/of harttransplantatie	1 (0,6)	1 (0,6)
Noodzaak voor atriale septostomie	0 (0,0)	0 (0,0)
Ziekenhuisopname specifiek voor PAH (≥ 24 uur)	0 (0,0)	8 (5,0)
Verslechtering van PAH [†]	4 (2,5)	15 (9,4)

* Een proefpersoon kan meer dan één geregisteerde beoordeling voor zijn/haar eerste voorval van klinische verslechtering hebben. Er waren 2 proefpersonen die placebo kregen en 0 proefpersonen die sotatercept kregen met meer dan één geregisteerde beoordeling voor zijn/haar eerste voorval van klinische verslechtering. In deze analyse is de component 'Noodzaak voor het instellen van noodtherapie met een goedgekeurde behandeling voor PAH of de noodzaak om de dosis van het prostacycline-infuus te verhogen met 10 % of meer' niet meegenomen.

[†] Verslechtering van PAH wordt gedefinieerd als de volgende voorvallen allebei op enig tijdstip optreden, zelfs als ze op verschillende tijdstippen begonnen, vergeleken met hun uitgangswaarden: (a) verslechterde WHO functionele klasse (II naar III, III naar IV, II naar IV, enz.); en (b) afname in 6MWD met ≥ 15 % (bevestigd door twee 6MWD's met ten minste 4 uur maar niet langer dan één week ertussen).

N = aantal proefpersonen in de FAS-populatie; n = aantal proefpersonen in de categorie. Percentages zijn berekend als (n/N)*100.

ZENITH

In het ZENITH-onderzoek werd de werkzaamheid van sotatercept geëvalueerd bij volwassen patiënten met PAH WHO FC III of IV met een hoog risico op overlijden. ZENITH was een dubbelblind, placebogecontroleerd, klinisch multicenteronderzoek met parallelle groepen waarin 172 patiënten gerandomiseerd werden in een verhouding van 1:1 naar sotatercept (startdosis 0,3 mg/kg verhoogd naar de uiteindelijke dosis van 0,7 mg/kg) (n = 86) of placebo (n = 86), eenmaal per 3 weken subcutaan toegediend. Patiënten zonder voorval van het samengestelde primaire eindpunt gingen door met hun behandeling in de dubbelblinde placebogecontroleerde periode. Patiënten die ≥ 24 uur in het ziekenhuis moesten worden opgenomen door een voorval van verslechtering van PAH, kwamen in aanmerking voor deelname aan het open-label, langetermijn-follow-up (LTFU)-onderzoek SOTERIA.

Deelnemers aan het ZENITH-onderzoek waren volwassenen met een mediane leeftijd van 57,5 jaar (spreiding: 18 tot 75 jaar), van wie 29,1 % ≥ 65 jaar was. 86,6 % van de deelnemers was wit, en 87,8 % was niet Spaans-Portugees of Latijns-Amerikaans. 76,7 % was vrouw. De oorzaken van PAH die onderzocht werden, waren idiopathische PAH (50,0 %), PAH geassocieerd met bindweefselziekten (CTD) (27,9 %), erfelijke PAH (10,5 %), door geneesmiddelen of toxines geïnduceerde PAH (6,4 %) en PAH geassocieerd met gecorrigeerde aangeboren shunts (5,2 %).

De gemiddelde tijd tussen PAH-diagnose en de evaluatie voor inclusie was 7,68 jaar. De deelnemers kregen ofwel een drievoudige (72,1 %) ofwel een tweevoudige (27,9 %) achtergrondbehandeling voor PAH en 59,3 % kreeg een prostacycline-infuus. Het percentage deelnemers in WHO FC III was 74,4 % en in WHO FC IV 25,6 %. De REVEAL Lite 2-risicoscore was < 9 bij 2,3 % van de deelnemers, 9 tot 10 bij 67,4 % van de deelnemers en ≥ 11 bij 30,2 % van de deelnemers. In het ZENITH-onderzoek waren patiënten gediagnosticeerd met PAH geassocieerd met HIV, PAH geassocieerd met portale hypertensie, PAH geassocieerd met PVOD of pulmonale capillaire hemangiomatose, of duidelijke symptomen van capillaire en/of veneuze betrokkenheid, uitgesloten.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de tijd tot overlijden door welke oorzaak dan ook, longtransplantatie, of ziekenhuisopname ≥ 24 uur door verslechtering van PAH. Behandeling met sotatercept resulteerde in een reductie van 76 % (HR: 0,24; 95 %-BI: 0,13, 0,43; $p < 0,0001$) in het optreden van een eerste voorval van het samengestelde primaire eindpunt (zie tabel 5). In de sotaterceptgroep hadden minder deelnemers (15 (17,4 %)) een voorval van het samengestelde primaire eindpunt dan in de placebogroep (47 (54,7 %)) op het moment van de sluitingsdatum.

In de placebogroep was de mediane tijd tot het eerste voorval 9,6 maanden (95 %-BI: 6,2, 14,8). In de Kaplan-Meier-curves was een eerste verschil te zien rond week 5. Dit verschil nam toe tijdens de rest van het onderzoek (zie figuur 1). Het behandel-effect was consistent in de verschillende subgroepen, waaronder leeftijd, geslacht, PAH-subtype (CTD-geassocieerd versus niet CTD-geassocieerd), WHO FC, tweevoudige versus drievoudige achtergrondtherapie bij aanvang, behandeling met een prostacycline-infuus bij aanvang, en PVR en eGFR bij aanvang.

Tabel 5: Afzonderlijke eindpunten van het samengestelde primaire eindpunt in ZENITH

	Sotatercept (N = 86) n (%)	Placebo (N = 86) n (%)	Hazardratio (95 %-BI) p-waarde^a
Aantal (%) deelnemers met ≥ 1 primair voorval tijdens of na ZENITH	15 (17,4)	47 (54,7)	0,24 (0,13; 0,43) < 0,0001
Eerste voorval van het samengestelde primaire eindpunt, naar afzonderlijk eindpunt ^b			
Overlijden door welke oorzaak dan ook ^c	6 (7,0)	3 (3,5)	
Longtransplantatie	1 (1,2)	1 (1,2)	
≥ 24 uur ziekenhuisopname door verslechtering van PAH	8 (9,3)	43 (50,0)	
Deelnemers met een voorval van één van de afzonderlijke eindpunten van het samengestelde eindpunt ^d			
Overlijden door welke oorzaak dan ook ^{c,e}	7 (8,1)	13 (15,1)	
Longtransplantatie	1 (1,2)	6 (7,0)	
≥ 24 uur ziekenhuisopname door verslechtering van PAH	8 (9,3)	43 (50,0)	

^a De analyse van het primaire samengestelde eindpunt omvat het eerste optreden van een toegekend morbiditeits-mortaliteits-voorval tot aan de sluitingsdatum. Alle sterfgevallen tot aan de sluitingsdatum zijn inbegrepen, ongeacht of ze zijn toegekend of dat ze plaatsvonden tijdens of na ZENITH.

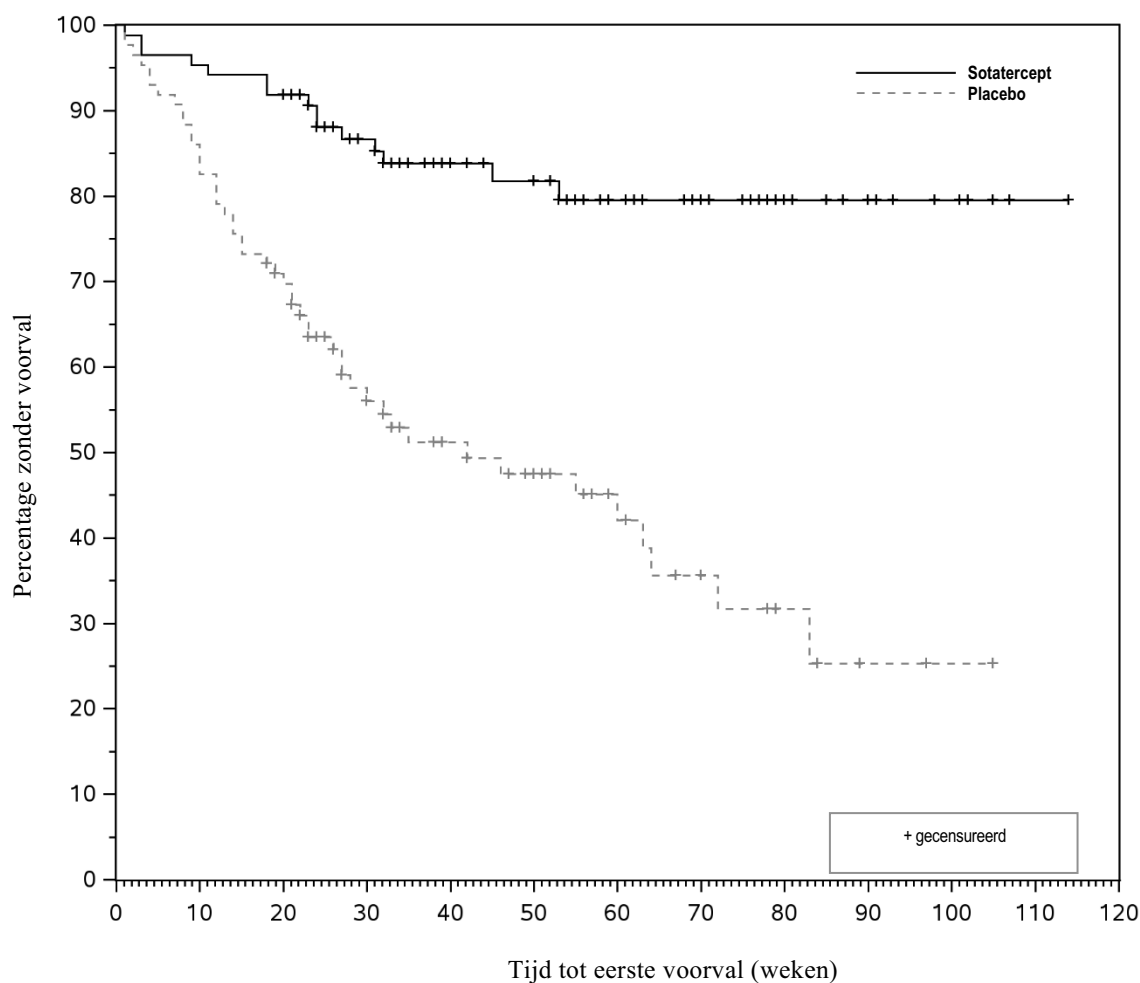
^b Deelnemers met > 1 afzonderlijk eindpunt, worden alleen meegeteld voor het eindpunt dat het eerste optrad.

^c Omvat alle sterfgevallen tot aan de sluitingsdatum, met uitzondering van sterfgevallen die plaatsvonden na een longtransplantatie of na inclusie in SOTERIA.

^d Geeft ieder afzonderlijk eindpunt van het primaire gecombineerde eindpunt weer als een afzonderlijke uitkomst. Een deelnemer komt in meer dan één rij voor als meerdere voorvallen die voldoen aan de definitie van het primaire eindpunt zijn waargenomen.

^e Komt overeen met het eerste secundaire eindpunt van ZENITH.

Figuur 1: Kaplan-Meier curve van de tijd tot eerste voorval van overlijden door welke oorzaak dan ook, longtransplantatie, of ziekenhuisopname ≥ 24 uur door verslechtering van PAH in ZENITH



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

n=aantal deelnemers at risk

Op basis van het resultaat voor het samengestelde primaire eindpunt werd het onderzoek bij de interimanalyse stopgezet vanwege de gunstige werkzaamheid. De primaire analyse van het eerste secundaire eindpunt in de hiërarchische teststrategie, algehele overleving (*overall survival* (OS)), omvatte alle sterfgevallen tot aan de sluitingsdatum, behalve de sterfgevallen die optraden na een longtransplantatie of na inclusie in een langetermijn-follow-up-onderzoek (zie tabel 5). De puntschatting voor de HR voor OS was in het voordeel van de sotaterceptgroep (HR: 0,42; 95 %-BI: 0,17-1,07; $p = 0,0313$) ten opzichte van de placebogroep, maar de grens voor statistische significantie bij de interimanalyse ($p < 0,0021$) werd niet overschreden. Andere secundaire eindpunten waren verbeteringen in transplantatievrije overleving, NT-proBNP, gemiddelde pulmonale arteriële druk (PAP), PVR, 6MWD, hartminuutvolume en WHO FC.

De puntschatting voor de transplantatievrije overleving was in het voordeel van de sotaterceptgroep ten opzichte van de placebogroep (HR: 0,34; 95 %-BI: 0,15-0,78). In week 24 was het mediane behandelverschil in NT-proBNP tussen de sotatercept- en placebogroepen -2339,1 pg/ml (95 %-BI: -3378,7 tot -1299,4). Het mediane behandelverschil in gemiddelde PAP tussen de sotatercept- en placebogroepen was -21,2 mmHg (95 %-BI: -27,8 tot -14,6). Het mediane behandelverschil in PVR tussen de sotatercept- en placebogroepen was -339,6 dyn*sec/cm⁵ (95 %-BI: -511,1 tot -168,1). Het mediane behandelverschil in 6MWD tussen de sotatercept- en placebogroepen was 63,0 m (95 %-BI: 23,2 tot 102,7). Het mediane verschil in hartminuutvolume tussen de sotatercept- en placebogroepen was 0,5 l/min (95 %-BI: -0,2 tot 1,2). Een verbetering in WHO FC ten opzichte van de uitgangswaarde trad op bij 55,8 % van de patiënten in de sotaterceptgroep versus 27,9 % in de placebogroep.

HYPERION

In HYPERION werd de werkzaamheid van sotatercept geëvalueerd bij volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde PAH (WHO FC II of III, gediagnostiseerd binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening) met een gemiddeld tot hoog risico op ziekteprogressie. HYPERION was een wereldwijd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek waarin 320 patiënten gerandomiseerd werden in een verhouding van 1:1 naar sotatercept (startdosis 0,3 mg/kg, verhoogd naar de uiteindelijke dosis van 0,7 mg/kg) (n = 160) of placebo (n = 160), eenmaal per 3 weken subcutaan toegediend. Vanwege de positieve resultaten van de interimanalyse van het ZENITH-onderzoek en een beoordeling van alle gegevens uit het klinische sotatercept-programma werd HYPERION vroegtijdig stopgezet.

Deelnemers aan dit onderzoek waren volwassenen met een mediane leeftijd van 60,0 jaar (spreiding: 18 tot 88 jaar), van wie 40,6 % $\geq$ 65 jaar was. 86,3 % van de deelnemers was wit, en 76,6 % was niet Spaans-Portugees of Latijns-Amerikaans. 72,5 % was vrouw. De oorzaken van PAH die onderzocht werden, waren idiopathische PAH (59,4 %), PAH geassocieerd met CTD (30,3 %), erfelijke PAH (5,9 %), door geneesmiddelen of toxines geïnduceerde PAH (2,5 %) en PAH geassocieerd met eenvoudige aangeboren hartziekte met een shunt van de systemische circulatie naar de longen (minimaal 1 jaar na herstel van de shunt (1,9%)). De gemiddelde tijd sinds de PAH-diagnose was 0,7 jaar. Alle deelnemers kregen ofwel een tweevoudige (72,2 %) ofwel een drievoudige (27,8 %) achtergrondbehandeling voor PAH en 16,6 % kreeg een prostacycline-infuus. Het percentage deelnemers in WHO FC II was 21,3 % en in WHO FC III 78,8 %. De REVEAL Lite 2-risicoscore was < 6 bij 20,6 % van de deelnemers, 6 tot 7 bij 50,9 % van de deelnemers en ≥ 8 bij 28,1 % van de deelnemers. De COMPERA 2-risicoscore was laag bij 1,9 % van de deelnemers, gemiddeld tot laag bij 64,1 % van de deelnemers, gemiddeld tot hoog bij 32,2 % van de deelnemers, hoog bij 1,6 % van de deelnemers en ontbrak bij 0,3 % van de deelnemers. In het HYPERION-onderzoek waren deelnemers gediagnosticeerd met PAH geassocieerd met HIV, PAH geassocieerd met portale hypertensie, PAH geassocieerd met schistosomiasis, PAH geassocieerd met PVOD en pulmonale capillaire hemangiomatose, uitgesloten.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de tijd tot klinische verslechtering (*time to clinical worsening* (TTCW)). Dit was gedefinieerd als de tijd tot overlijden of de tijd tot het eerste bevestigde morbiditeitsvoorval. Voorvallen van dit eindpunt waren overlijden door welke oorzaak dan ook, niet-geplande ziekenhuisopname ≥ 24 uur door verslechtering van PAH, atriale septostomie, longtransplantatie en verslechtering van de 6MWD ten opzichte van de uitgangswaarde in combinatie met ten minste een van de volgende voorvallen: verslechtering van WHO FC, tekenen/symptomen van toegenomen rechterhartfalen, of toevoeging van een nieuwe achtergrondbehandeling voor PAH of verandering naar een parenterale toedieningsweg.

In de sotaterceptbehandelingsgroep was het risico op het optreden van een eerste voorval van klinische verslechtering 76 % lager dan in de placebogroep (HR: 0,24; 95 %-BI: 0,14, 0,41; $p < 0,0001$) (zie tabel 6). In de sotaterceptgroep hadden minder deelnemers (17 (10,6 %)) een voorval van het primaire eindpunt dan in de placebogroep (59 (36,9 %)).

In de placebogroep was de mediane TTCW 23,0 maanden (95 %-BI: 17,3, NR). In de Kaplan-Meier-curves was een eerste verschil te zien vanaf ongeveer week 5. Dit verschil nam toe tijdens de rest van het onderzoek (zie figuur 2). Het behandel-effect was consistent in de verschillende subgroepen: leeftijd, geslacht, PAH-subtype (idiopathische PAH, PAH geassocieerd met CTD), tweevoudige versus drievoudige achtergrondbehandeling voor PAH, WHO FC, behandeling met prostacycline-infuus versus geen behandeling met een prostacycline-infuus, PVR, eGFR, REVEAL Lite 2-score, gemiddeld-lage versus gemiddeld-hoge COMPERA 2-risicoscore.

Tabel 6: Afzonderlijke eindpunten van het primaire eindpunt in HYPERION

	Sotatercept (N = 160) n (%)	Placebo (N = 160) n (%)	Hazardratio (95 %-BI) p-waarde
Aantal (%) deelnemers met ≥ 1 primair voorval tijdens of na HYPERION*	17 (10,6)	59 (36,9)	0,24 (0,14; 0,41) $< 0,0001$

Eerste voorval van het samengestelde primaire eindpunt, per afzonderlijk eindpunt [†]			
Overlijden door welke oorzaak dan ook	7 (4,4)	5 (3,1)	
Niet-geplande ziekenhuisopname van ≥ 24 uur door PAH	2 (1,3)	12 (7,5)	
Atriale septostomie	0	0	
Longtransplantatie	0	0	
Verslechtering van de inspanningscapaciteit door PAH	8 (5,0)	46 (28,8)	
Deelnemers met voorvallen van een van de eindpunten van het samengestelde eindpunt [‡]			
Overlijden door welke oorzaak dan ook	7 (4,4)	6 (3,8)	
Niet-geplande ziekenhuisopname van ≥ 24 uur door PAH	3 (1,9)	14 (8,8)	
Atriale septostomie	0	0	
Longtransplantatie	0	0	
Verslechtering van de inspanningscapaciteit door PAH [§]	8 (5,0)	46 (28,8)	

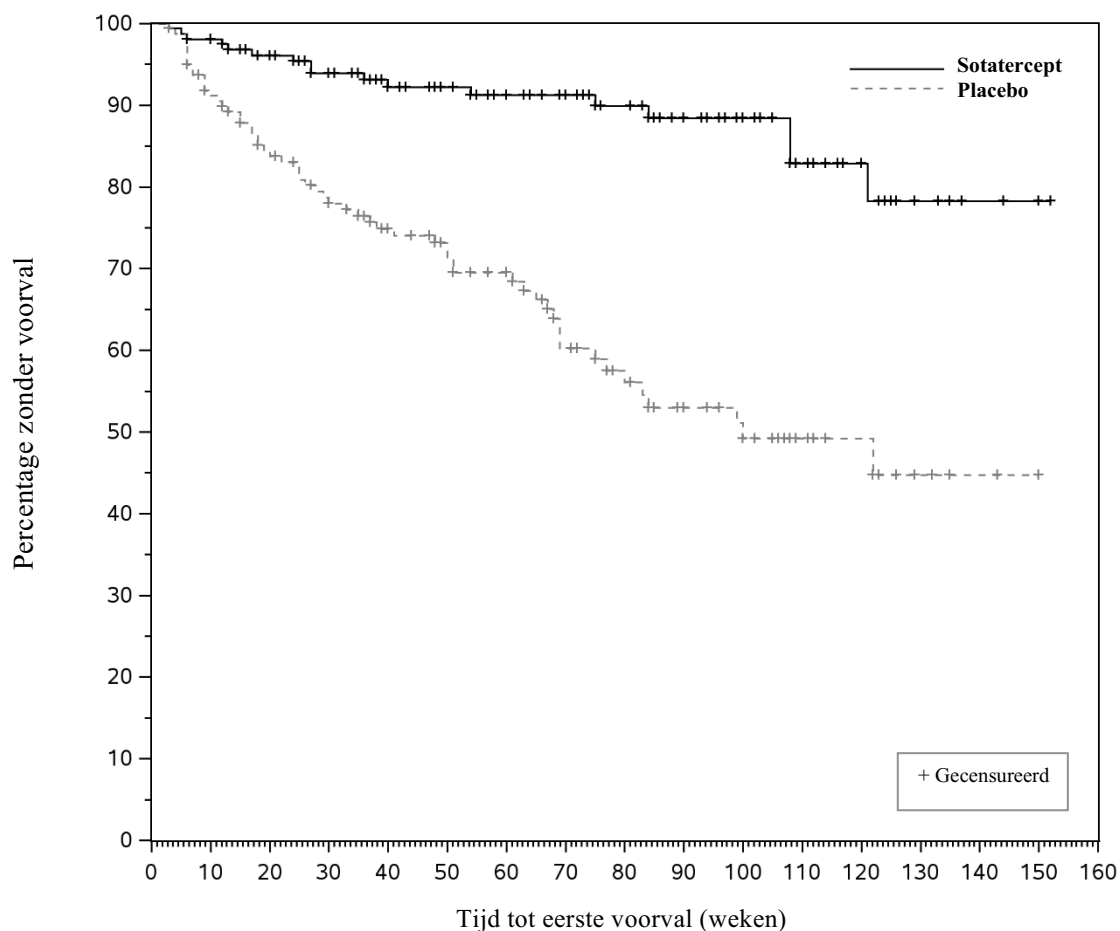
* De analyse van het primaire samengestelde eindpunt omvat het eerste optreden van een toegekend voorval van klinische verslechtering. Alle sterfgevallen zijn inbegrepen, ongeacht of ze zijn toegekend en ongeacht of ze plaatsvonden tijdens of na HYPERION, met uitzondering van sterfgevallen die optraden na inclusie in SOTERIA.

[†] Deelnemers met > 1 eindpunt worden alleen meegeteld voor het eindpunt dat het eerst optrad. Deelnemers bij wie meerdere eindpunten tegelijkertijd optraden als eerste voorval, worden meegeteld voor ieder van toepassing zijnde eerste eindpunt.

[‡] Geeft ieder afzonderlijk eindpunt van het primaire gecombineerde eindpunt weer als een afzonderlijke uitkomst. Een deelnemer komt in meer dan één rij voor als meerdere voorvallen die voldoen aan de definitie van het primaire eindpunt zijn waargenomen.

[§] Gedefinieerd als een daling van de 6MWD ten opzichte van het gemiddelde van de uitkomst van 2 opeenvolgende testen (die minimaal 4 uur uit elkaar moeten liggen) en ten minste 1 van de volgende voorvallen: verslechtering van WHO FC, tekenen/symptomen van toegenomen rechterhartfalen; of toevoeging/wijziging van een achtergrondbehandeling voor PAH.

Figuur 2: Kaplan-Meier-curve van de tijd tot eerste voorval van klinische verslechtering in HYPERION



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

n = aantal deelnemers at risk

De secundaire eindpunten waren verbeteringen in ‘*multicomponent improvement*’ (MCI), NT-proBNP, WHO FC en 6MWD.

MCI werd gemeten aan de hand van het percentage deelnemers dat in week 24 ten opzichte van de uitgangswaarde aan alle van de volgende criteria voldeed: verbetering van de 6MWD (toename ≥ 30 m), verbetering van NT-proBNP (daling van NT-proBNP ≥ 30 % of behoud/halen van een NT-proBNP-waarde < 300 ng/L) en verbetering van WHO FC of behoud van WHO FC II. Voor elk criterium van de MCI-definitie was het percentage deelnemers hoger in de sotaterceptgroep dan in de placebogroep. Het percentage deelnemers dat aan alle drie de MCI-criteria voldeed was significant hoger in de sotaterceptgroep (29,4 %) dan in de placebogroep (14,6 %) ($p = 0,003$). In week 24 was het mediane behandelverschil in 6MWD tussen de sotatercept- en placebogroep 21,4 m (95 %-BI: 4,65, 38,24). Het mediane behandelverschil in NT-proBNP tussen de sotatercept- en placebogroep was -308,6 pg/ml (95 %-BI: -434,84, -182,37). Een verbetering van WHO FC ten opzichte van de uitgangswaarde trad op bij 55,2 % van de patiënten in de sotaterceptgroep versus 38,9 % in de placebogroep.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Winrevair in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij patiënten met PAH in de klinische fase 2 en fase 3 onderzoeken PULSAR, SPECTRA en STELLAR waren de geometrisch gemiddelde (% variatiecoëfficiënt (CV %)) *steady-state* AUC en *steady-state* piekconcentratie ($C_{\max}$) bij de dosis van 0,7 mg/kg om de 3 weken respectievelijk 171,3 mcg×d/ml (34,2 %) en 9,7 mcg/ml (30 %). De AUC en $C_{\max}$ van sotatercept stijgen evenredig met de dosis. De *steady-state* wordt na ongeveer 15 weken behandeling bereikt. De accumulatie van de AUC van sotatercept was ongeveer 2,2. De blootstelling aan sotatercept bij deelnemers met PAH in het fase 3 onderzoek ZENITH was consistent met de gegevens hierboven.

Absorptie

Gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse is de absolute biologische beschikbaarheid van de subcutane (SC) formulering ongeveer 66 %. De maximale concentratie van sotatercept wordt bereikt bij een mediane tijd tot geneesmiddelpiekconcentratie ($T_{\max}$) van ongeveer 7 dagen (spreiding van 2 tot 8 dagen) na meerdere doseringen om de 4 weken.

Distributie

Het centrale verdelingsvolume (CV %) van sotatercept is ongeveer 3,6 l (24,7 %). Het perifere verdelingsvolume (CV%) is ongeveer 1,7 l (73,3 %).

Biotransformatie

Sotatercept wordt gekataboliseerd door algemene eiwitafbraakprocessen.

Eliminatie

De klaring van sotatercept is ongeveer 0,18 l/dag. De geometrische gemiddelde terminale halfwaardetijd (CV %) is ongeveer 21 dagen (33,8 %).

Specifieke populaties

Leeftijd, geslacht en etnische herkomst

Er werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van sotatercept op basis van leeftijd (18 tot 81 jaar), geslacht of etnische herkomst (82,9 % wit, 3,1 % zwart, 7,1 % Aziatisch en 6,9 % anders).

Lichaamsgewicht

De klaring en het centrale verdelingsvolume van sotatercept namen toe met het lichaamsgewicht. Het op gewicht gebaseerde aanbevolen doseringsschema leidt tot consistente blootstellingen aan sotatercept.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van sotatercept was vergelijkbaar bij PAH-patiënten met een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis (eGFR van 30 tot 89 ml/min per 1,73 m²) en met een normale nierfunctie (eGFR $\geq$ 90 ml/min per 1,73 m²). Ernstige nierfunctiestoornis (eGFR van 15 tot 30 ml/min per 1,73 m², n = 3) had geen effect op de farmacokinetiek van sotatercept. Daarnaast is de farmacokinetiek van sotatercept bij patiënten zonder PAH en met terminale nierziekte (*end-stage renal disease*, ESRD) (eGFR < 15 ml/min per 1,73m²) en patiënten met een normale nierfunctie vergelijkbaar. Sotatercept is niet dialyseerbaar tijdens hemodialyse. Er is een beperkt aantal gegevens over gebruik van sotatercept bij PAH-patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR <30 ml/min per 1,73 m²).

Leverfunctiestoornis

Sotatercept is niet onderzocht bij PAH-patiënten met een leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A tot C). Naar verwachting beïnvloedt een leverfunctiestoornis het metabolisme van sotatercept niet omdat sotatercept wordt gemetaboliseerd door middel van cellulair katabolisme.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen carcinogeniciteits- of mutageniciteitsonderzoek naar sotatercept uitgevoerd.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Bij ratten en apen duurden de langste SC toxiciteitsonderzoeken respectievelijk 3 maanden en 9 maanden. Bij ratten waren de ongunstige bevindingen onder andere degeneratie van afvoerende kanalen/testikels, congestie/necrose van de bijnieren, en membranoproliferatieve glomerulonefritis en tubulo-interstitiële nefritis in de nieren. De veranderingen in de nieren waren niet reversibel na een herstelperiode van 1 maand. Bij apen waren de ongunstige veranderingen onder andere een toename van de interstitiële matrix bij de corticomedullaire overgang, nauwere glomerulaire haarvaten, glomerulonefritis en tubulo-interstitiële nefritis in de nieren. De nierveranderingen bij apen waren deels reversibel na een herstelperiode van 3 maanden. Bij het *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) bij ratten en apen was de blootstelling aan sotatercept ≤ 2 maal de klinische blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosis voor de mens (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD). Andere bevindingen bij klinische blootstellingsmarges bij apen waren onder meer leverontstekingsinfiltraten, lymfoïde depletie in de milt en ontstekingsinfiltraten in de choroïdplexus.

Reproductietoxiciteit

In een onderzoek naar vrouwelijke vruchtbaarheid was de vruchtbaarheidscyclus langer, waren er minder zwangerschappen, was er meer verlies vóór en na de innesteling en werden er minder jongen levend geboren. Bij het NOAEL voor vrouwelijke vruchtbaarheidseindpunten was de blootstelling aan sotatercept 2-maal de klinische AUC bij de MRHD.

Bij mannen waren er niet-reversibele histologische veranderingen in de afvoerende kanalen, testikels en bijballen. Histomorfologische veranderingen in de testikels van ratten correleerden met een verlaagde vruchtbaarheidsindex. Deze herstelde tijdens een behandelingsvrije periode van 13 weken. Er werd geen NOAEL voor histologische veranderingen in de testikels vastgesteld. De NOAEL voor functionele veranderingen in de mannelijke vruchtbaarheid levert een systemische blootstelling op die 2-maal zo hoog is als de klinische blootstelling van de MRHD.

In onderzoek naar embryo-foetale ontwikkelingstoxiciteit waren er bij ratten en konijnen minder levende foetussen, het lichaamsgewicht van de foetussen was lager, de ossificatie was vertraagd en het aantal resorpties en verliezen na de innesteling was hoger. Bij alleen ratten traden ook veranderingen aan het skelet op (meer extra ribben en veranderingen in het aantal thoracale of lumbale wervels). Bij de NOAEL bij ratten en konijnen was de blootstelling aan sotatercept 2-maal, respectievelijk 0,4-maal de klinische blootstelling van de MRHD.

In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten waren geen aan sotatercept gerelateerde bijwerkingen bij de jongen van de eerste generatie nakomelingen (F1) van moederdieren die sotatercept kregen toegediend tijdens de dracht bij geschatte blootstellingen van maximaal 2-maal de MRHD. Bij F1-jongen van moederdieren die tijdens de zoogperiode sotatercept kregen toegediend, waren afnames van het gewicht van de jongen gecorreleerd met vertragingen in de seksuele rijping. De NOAEL voor de effecten op de groei en rijping van pups levert een systemische blootstelling op die 0,6-maal hoger is dan de klinische blootstelling van de MRHD.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Citroenzuurmonohydraat (E330)
Natriumcitraat (E331)
Polysorbaat 80 (E433)
Sucrose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

4 jaar

Na reconstitutie

Het is aangetoond dat de biochemische en biofysische *in use*-stabiliteit 4 uur bij 30 °C is.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk of niet later dan 4 uur na reconstitutie gebruikt worden.

Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de *in use*-bewaartijden en omstandigheden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Winrevair 45 mg poeder voor oplossing voor injectie

Injectieflacon van type I-glas met een broombutylrubber stop met polymeer coating en aluminium verzegeling met limoenkleurige polypropyleen flip-off dop met 45 mg sotatercept.

De injectieflacon heeft een capaciteit van 2 ml.

Winrevair 60 mg poeder voor oplossing voor injectie

Injectieflacon van type I-glas met een broombutylrubber stop met polymeer coating en aluminium verzegeling met bordeauxrode polypropyleen flip-off dop met 60 mg sotatercept.

De injectieflacon heeft een capaciteit van 2 ml.

Winrevair poeder voor oplossing voor injectie is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

- Verpakking met 1 injectieflacon met 45 mg poeder
- Verpakking met 2 injectieflacons met 45 mg poeder
- Verpakking met 1 injectieflacon met 60 mg poeder
- Verpakking met 2 injectieflacons met 60 mg poeder

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Kies de juiste verpakking

Als er door het gewicht van een patiënt 2 injectieflacons van 45 mg of 2 injectieflacons van 60 mg nodig zijn, gebruik dan een verpakking met 2 injectieflacons in plaats van 2 verpakkingen met 1 injectieflacon om meerdere injecties te voorkomen. (zie rubriek 6.5).

Instructies voor de reconstitutie en toediening

Winrevair poeder voor oplossing voor injectie moet vóór gebruik gereconstitueerd worden en worden toegediend als 1 injectie, afhankelijk van het gewicht van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Reconstitutie

- Haal de verpakking uit de koelkast en wacht 15 minuten. Zo kan het geneesmiddel vóór bereiding op kamertemperatuur komen.
- Controleer de injectieflacon om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel nog houdbaar is. Het poeder is wit tot gebroken wit. Het kan als een soort koek in de injectieflacon zitten of in kleinere stukjes gebroken zijn.
- Haal de dop van de injectieflacon met het poeder. Maak de rubber stop schoon met een alcoholdoekje.
- Reconstitueer de inhoud van de injectieflacon met steriel water.
 - Voeg 1,0 ml steriel water toe aan elke injectieflacon met 45 mg Winrevair
 - Voeg 1,3 ml steriel water toe aan elke injectieflacon met 60 mg Winrevair
- Na reconstitutie komt er uit de 45 mg-injectieflacon een dosis van maximaal 0,9 ml van het geneesmiddel. Uit de 60 mg-injectieflacon komt een dosis van maximaal 1,2 ml van het geneesmiddel. Na reconstitutie is de uiteindelijke concentratie 50 mg/ml.
- Zwenk de injectieflacon rustig om het geneesmiddel op te lossen. Niet schudden of hard bewegen.
- Laat de injectieflacon tot 3 minuten staan. De belletjes gaan dan weg.
- Bekijk de gereconstitueerde oplossing. Als deze goed gemengd is, is de gereconstitueerde oplossing helder tot melkachtig en kleurloos tot licht bruingeel. Er mogen geen klontjes of poeder in zitten.
- Als er een verpakking met 2 injectieflacons is voorgeschreven, herhaal dan de stappen hierboven om de tweede injectieflacon klaar te maken.
- Gebruik de gereconstitueerde oplossing zo snel mogelijk, maar uiterlijk 4 uur na reconstitutie.

Toediening

Winrevair moet worden toegediend met 1 subcutane injectie.

- Bekijk de gereconstitueerde oplossing voordat u de doseerspuit klaarmaakt. De oplossing moet helder tot melkachtig en kleurloos tot licht bruingeel zijn. Er mogen geen klontjes of poeder in zitten.
- Trek het juiste volume voor injectie op uit 1 of 2 injectieflacons. Dit is afhankelijk van het gewicht van de patiënt.
- Kies een injectieplaats op de buik (op tenminste 5 cm afstand van de navel), het bovenbeen of de bovenarm. Maak deze plaats schoon met een alcoholdoekje. Kies voor elke injectie een andere plaats zonder littekens en die niet gevoelig of blauw is.
- Geef de subcutane injectie.
- Gooi de lege spuit weg. Gebruik de spuit niet opnieuw.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Zie rubriek 4.4 voor instructies over het terugvinden van de herkomst van biologicals.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1850/005

EU/1/24/1850/006

EU/1/24/1850/007

EU/1/24/1850/008

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 augustus 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Abbvie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester, MA 01605
VS

Samsung Biologics Co. Ltd
300 Songdo Bio-Daero
Yeonsu-Gu, Incheon, 21987
Republiek Korea

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS – Kit met 1 injectieflacon met 45 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Winrevair 45 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
sotatercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

In elke flacon zit 45 mg sotatercept. Na mengen zit er in elke ml oplossing 50 mg sotatercept. Er kan 0,9 ml oplossing uit de flacon gehaald worden.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat (E330), natriumcitraat (E331), polysorbaat 80 (E433), sucrose, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 flacon met 45 mg poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 verbindingstuk, 1 doseerspuit, 1 naald, 4 alcoholdoekjes

45 mg



5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Spuut in onder de huid.
Lees voor het gebruik de bijsluiter en het boekje.
Gebruik maar 1 keer

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de flacon in de doos. Zo kan er geen licht bij komen.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1850/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Winrevair 45 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

19. OVERIGE – GEGEVENS DIE OP DE BINNENKANT VAN DE DOOS MOETEN WORDEN VERMELD

Boven

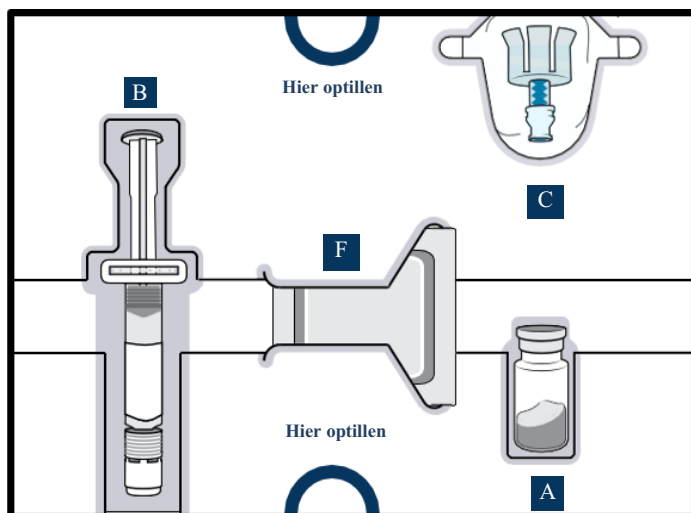
Met de spullen bovenin mengt u het medicijn.

A – Flacon met poeder

B – Voorgevulde spuit met oplosmiddel

C – Verbindingsstuk

F – Alcoholdoekjes



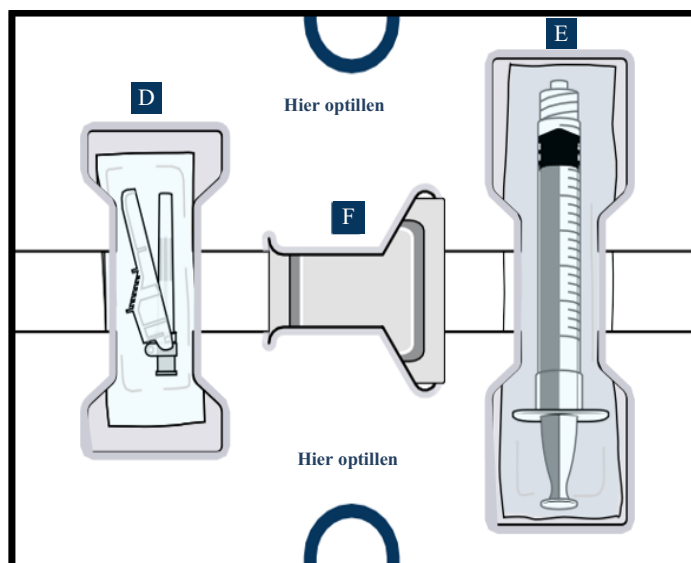
Onder

Met de spullen onderin spuit u het medicijn in.

D – Naald

E – Doseerspuit voor de prik

F – Alcoholdoekjes



Belangrijk: Gebruik Winrevair niet voordat uw zorgverlener aan u of uw verzorger heeft laten zien hoe dat moet. Uw zorgverlener leert u eerst hoe u de spuit met Winrevair moet klaarmaken en hoe u de spuit moet geven. Lees de **Gebruiksaanwijzing** voordat u Winrevair gebruikt.

GEGEVENS DIE OP DE BOVENSTE TRAY VAN DE DOOS MOETEN WORDEN VERMELD

Kit met 1 injectieflacon met 45 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

A
B
C
F

Hier optillen

GEGEVENS DIE OP DE ONDERSTE TRAY VAN DE DOOS MOETEN WORDEN VERMELD

Kit met 1 injectieflacon met 45 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

D
E
F

Hier optillen

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP HET ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON MOETEN WORDEN VERMELD

Kit met 1 injectieflacon met 45 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Winrevair 45 mg poeder voor injectie
sotatercept
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

45 mg

6. OVERIGE

MSD

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP HET ETIKET VAN DE VOORGEVULDE SPUIT MOETEN WORDEN VERMELD

Kit met 1 injectieflacon met 45 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor Winrevair 45 mg

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

MSD

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS – Kit met 2 injectieflacons met 45 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Winrevair 45 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
sotatercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

In elke flacon zit 45 mg sotatercept. Na mengen zit er in elke ml oplossing 50 mg sotatercept. Er kan 1,8 ml oplossing uit de flacons gehaald worden.

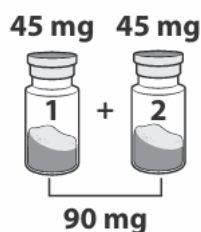
3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat (E330), natriumcitraat (E331), polysorbaat 80 (E433), sucrose, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2 flacons met 45 mg poeder, 2 voorgevulde spuiten met oplosmiddel, 2 verbindingstukken, 1 doseerspuit, 1 naald, 8 alcoholdoekjes



5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Spuut in onder de huid.
Lees voor het gebruik de bijsluiter en het boekje.
Gebruik maar 1 keer

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de flacons in de doos. Zo kan er geen licht bij komen.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1850/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Winrevair 2 x 45 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

19. OVERIGE – GEGEVENS DIE OP DE BINNENKANT VAN DE DOOS MOETEN WORDEN VERMELD

Boven

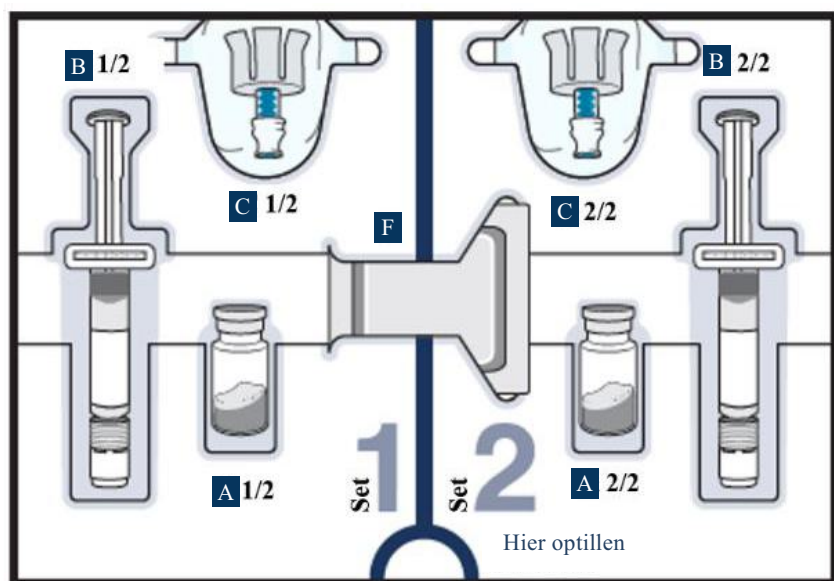
Met de spullen bovenin mengt u het medicijn.

A – Flacon met poeder

B – Voorgevulde spuit met oplosmiddel

C – Verbindingsstuk

F – Alcoholdoekjes



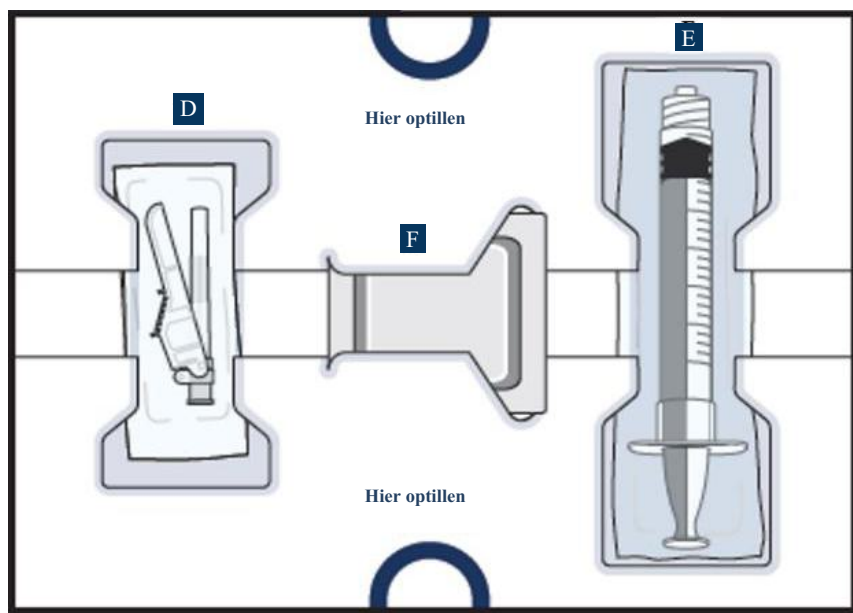
Onder

Met de spullen onderin spuit u het medicijn in.

D – Naald

E – Doseerspuit voor de prik

F – Alcoholdoekjes



Belangrijk: Gebruik Winrevair niet voordat uw zorgverlener aan u of uw verzorger heeft laten zien hoe dat moet. Uw zorgverlener leert u eerst hoe u de spuit met Winrevair moet klaarmaken en hoe u de spuit moet geven. Lees de **Gebruiksaanwijzing** voordat u Winrevair gebruikt.

GEGEVENS DIE OP DE BOVENSTE TRAY VAN DE DOOS MOETEN WORDEN VERMELD

Kit met 2 injectieflacons met 45 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

Set 1

1/2 A

1/2 B

1/2 C

F

Set 2

2/2 A

2/2 B

2/2 C

Hier optillen

GEGEVENS DIE OP DE ONDERSTE TRAY VAN DE DOOS MOETEN WORDEN VERMELD

Kit met 2 injectieflacons met 45 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

D
E
F

Hier optillen

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP HET ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON MOETEN WORDEN VERMELD

Kit met 2 injectieflacons met 45 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Winrevair 45 mg poeder voor injectie
sotatercept
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

45 mg

6. OVERIGE

MSD

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP HET ETIKET VAN DE VOORGEVULDE SPUIT MOETEN WORDEN VERMELD

Kit met 2 injectieflacons met 45 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor Winrevair 45 mg

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

MSD

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS – Kit met 1 injectieflacon met 60 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Winrevair 60 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
sotatercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

In elke flacon zit 60 mg sotatercept. Na mengen zit er in elke ml oplossing 50 mg sotatercept. Er kan 1,2 ml oplossing uit de flacon gehaald worden.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat (E330), natriumcitraat (E331), polysorbaat 80 (E433), sucrose, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 flacon met 60 mg poeder, 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel, 1 verbindingstuk, 1 doseerspuit, 1 naald, 4 alcoholdoekjes

60 mg



5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Spuit in onder de huid.
Lees voor het gebruik de bijsluiter en het boekje.
Gebruik maar 1 keer.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de flacon in de doos. Zo kan er geen licht bij komen.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1850/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Winrevair 60 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN

19. OVERIGE – GEGEVENS DIE OP DE BINNENKANT VAN DE DOOS MOETEN WORDEN VERMELD

Boven

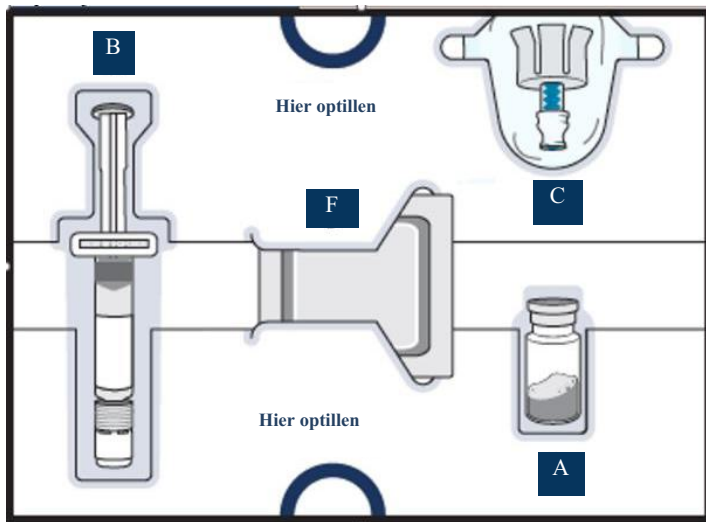
Met de spullen bovenin mengt u het medicijn.

A – Flacon met poeder

B – Voorgevulde spuit met oplosmiddel

C – Verbindingsstuk

F – Alcoholdoekjes



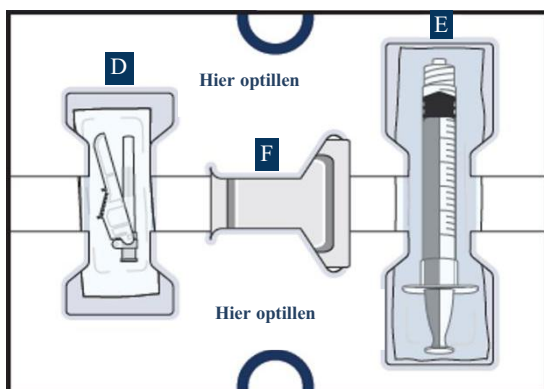
Onder

Met de spullen onderin spuit u het medicijn in.

D – Naald

E – Doseerspuit voor de prik

F – Alcoholdoekjes



Belangrijk: Gebruik Winrevair niet voordat uw zorgverlener aan u of uw verzorger heeft laten zien hoe dat moet. Uw zorgverlener leert u eerst hoe u de spuit met Winrevair moet klaarmaken en hoe u de spuit moet geven. Lees de **Gebruiksaanwijzing** voordat u Winrevair gebruikt.

GEGEVENS DIE OP DE BOVENSTE TRAY VAN DE DOOS MOETEN WORDEN VERMELD

Kit met 1 injectieflacon met 60 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

A
B
C
F

Hier optillen

GEGEVENS DIE OP DE ONDERSTE TRAY VAN DE DOOS MOETEN WORDEN VERMELD

Kit met 1 injectieflacon met 60 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

D
E
F

Hier optillen

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP HET ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON MOETEN WORDEN VERMELD

Kit met 1 injectieflacon met 60 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Winrevair 60 mg poeder voor injectie
sotatercept
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

60 mg

6. OVERIGE

MSD

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP HET ETIKET VAN DE VOORGEVULDE SPUIT MOETEN WORDEN VERMELD

Kit met 1 injectieflacon met 60 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor Winrevair 60 mg

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,3 ml

6. OVERIGE

MSD

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS – Kit met 2 injectieflacons met 60 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Winrevair 60 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
sotatercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

In elke flacon zit 60 mg sotatercept. Na mengen zit er in elke ml oplossing 50 mg sotatercept. Er kan 2,4 ml oplossing uit de flacons gehaald worden.

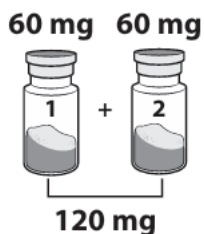
3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat (E330), natriumcitraat (E331), polysorbaat 80 (E433), sucrose, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2 flacons met 60 mg poeder, 2 voorgevulde spuiten met oplosmiddel, 2 verbindingstukken, 1 doseerspuit, 1 naald, 8 alcoholdoekjes



5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Spuit in onder de huid.
Lees voor het gebruik de bijsluiter en het boekje.
Gebruik maar 1 keer

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de flacons in de doos. Zo kan er geen licht bij komen.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1850/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Winrevair 2 x 60 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

19. OVERIGE – GEGEVENS DIE OP DE BINNENKANT VAN DE DOOS MOETEN WORDEN VERMELD

Boven

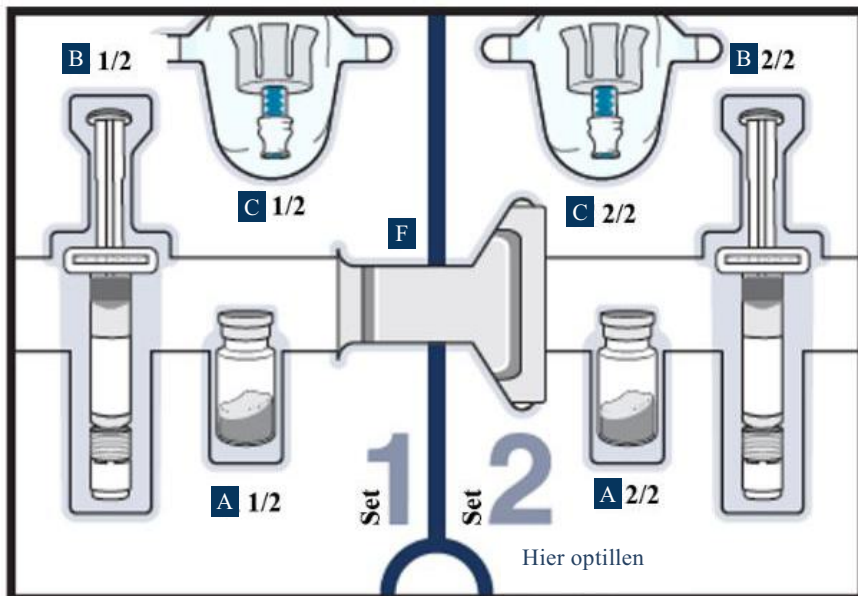
Met de spullen bovenin mengt u het medicijn.

A – Flacon met poeder

B – Voorgevulde spuit met oplosmiddel

C – Verbindingsstuk

F – Alcoholdoekjes



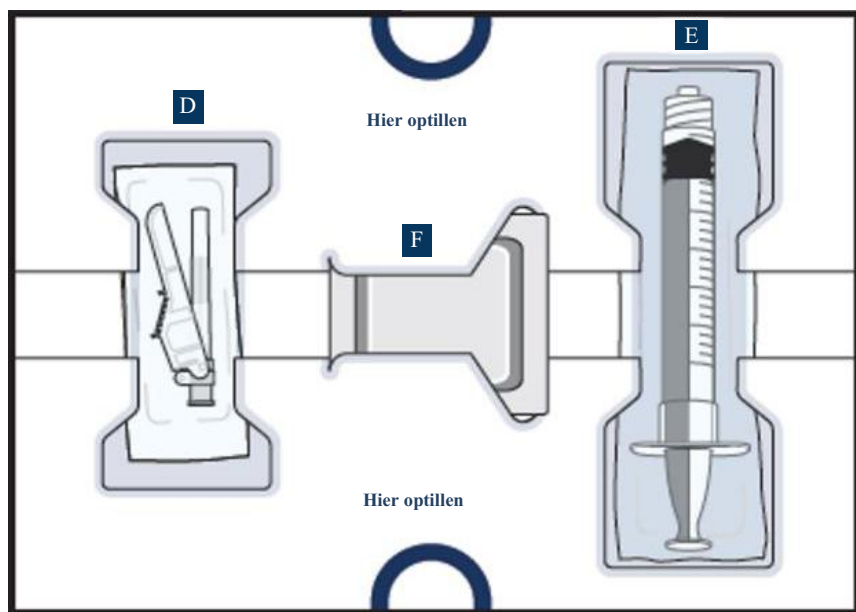
Onder

Met de spullen onderin spuit u het medicijn in.

D – Naald

E – Doseerspuit voor de prik

F – Alcoholdoekjes



Belangrijk: Gebruik Winrevair niet voordat uw zorgverlener aan u of uw verzorger heeft laten zien hoe dat moet. Uw zorgverlener leert u eerst hoe u de spuit met Winrevair moet klaarmaken en hoe u de spuit moet geven. Lees de **Gebruiksaanwijzing** voordat u Winrevair gebruikt.

GEGEVENS DIE OP DE BOVENSTE TRAY VAN DE DOOS MOETEN WORDEN VERMELD

Kit met 2 injectieflacons met 60 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

Set 1

1/2 A

1/2 B

1/2 C

F

Set 2

2/2 A

2/2 B

2/2 C

Hier optillen

GEGEVENS DIE OP DE ONDERSTE TRAY VAN DE DOOS MOETEN WORDEN VERMELD

Kit met 2 injectieflacons met 60 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

D
E
F

Hier optillen

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP HET ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON MOETEN WORDEN VERMELD

Kit met 2 injectieflacons met 60 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Winrevair 60 mg poeder voor injectie
sotatercept
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

60 mg

6. OVERIGE

MSD

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP HET ETIKET VAN DE VOORGEVULDE SPUIT MOETEN WORDEN VERMELD

Kit met 2 injectieflacons met 60 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor Winrevair 60 mg

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,3 ml

6. OVERIGE

MSD

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS – Verpakking met 1 injectieflacon met 45 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Winrevair 45 mg poeder voor oplossing voor injectie
sotatercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 45 mg sotatercept. De concentratie van de gereconstitueerde oplossing is 50 mg/ml. Er kan 0,9 ml oplossing uit de injectieflacon gehaald worden.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat (E330), natriumcitraat (E331), polysorbaat 80 (E433), sucrose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met 45 mg

45 mg

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1850/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP HET ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON MOETEN WORDEN VERMELD

Verpakking met 1 injectieflacon met 45 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Winrevair 45 mg poeder voor injectie
sotatercept
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

45 mg

6. OVERIGE

MSD

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS – Verpakking met 2 injectieflacons met 45 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Winrevair 45 mg poeder voor oplossing voor injectie
sotatercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 45 mg sotatercept. De concentratie van de gereconstitueerde oplossing is 50 mg/ml. Er kan 1,8 ml oplossing uit de injectieflacons gehaald worden.

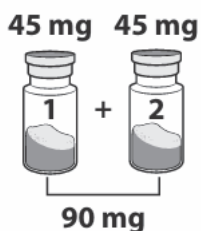
3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat (E330), natriumcitraat (E331), polysorbaat 80 (E433), sucrose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie

2 injectieflacons met 45 mg



5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter en het boekje.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1850/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP HET ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON MOETEN WORDEN VERMELD

Verpakking met 2 injectieflacons met 45 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Winrevair 45 mg poeder voor injectie
sotatercept
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

45 mg

6. OVERIGE

MSD

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS – Verpakking met 1 injectieflacon met 60 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Winrevair 60 mg poeder voor oplossing voor injectie
sotatercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 60 mg sotatercept. De concentratie van de gereconstitueerde oplossing is 50 mg/ml. Er kan 1,2 ml oplossing uit de injectieflacon gehaald worden.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat (E330), natriumcitraat (E331), polysorbaat 80 (E433), sucrose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met 60 mg

60 mg



5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1850/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP HET ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON MOETEN WORDEN VERMELD

Verpakking met 1 injectieflacon met 60 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Winrevair 60 mg poeder voor injectie
sotatercept
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

60 mg

6. OVERIGE

MSD

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS – Verpakking met 2 injectieflacons met 60 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Winrevair 60 mg poeder voor oplossing voor injectie
sotatercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 60 mg sotatercept. De concentratie van de gereconstitueerde oplossing is 50 mg/ml. Er kan 2,4 ml oplossing uit de injectieflacons gehaald worden.

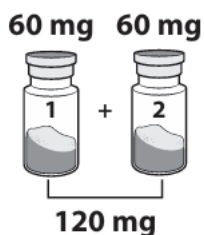
3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat (E330), natriumcitraat (E331), polysorbaat 80 (E433), sucrose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie

2 injectieflacons met 60 mg



5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1850/008

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP HET ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON MOETEN WORDEN VERMELD

Verpakking met 2 injectieflacons met 60 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Winrevair 60 mg poeder voor injectie
sotatercept
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

60 mg

6. OVERIGE

MSD

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Winrevair 45 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie Winrevair 60 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie sotatercept

▼ Dit medicijn is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw dokter, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit medicijn niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw dokter, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Winrevair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Winrevair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

U krijgt Winrevair als u last heeft van een hoge bloeddruk in de bloedvaten van uw longen. Dit heet pulmonale arteriële hypertensie of PAH. Als u PAH heeft, zijn de bloedvaten in uw longen vernauwd. Vernauwd betekent dat uw bloedvaten bijna dicht zitten. Uw hart moet harder werken om het bloed door deze bloedvaten te pompen. U voelt zich moe, u bent duizelig en u heeft moeite met ademen.

Winrevair werkt op de vernauwing in de bloedvaten in uw longen. Uw hart kan het bloed dan makkelijker naar uw longen pompen. Hierdoor wordt uw ziekte langzamer erger. Uw klachten door PAH kunnen verminderen en het helpt u langer te leven. De kans wordt kleiner dat u een longtransplantatie nodig heeft of dat u opgenomen moet worden in het ziekenhuis voor PAH.

Dit medicijn is alleen voor **volwassenen**. U krijgt dit medicijn samen met andere behandelingen voor PAH.

In Winrevair zit de werkzame stof sotatercept.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft vaker weinig bloedplaatjes in uw bloed. Bloedplaatjes zorgen voor een korstje op een wond.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Door Winrevair kunt u:

- meer hemoglobine in uw bloed krijgen. Hemoglobine is een eiwit in uw rode bloedcellen. Het brengt zuurstof door het lichaam.
- minder bloedplaatjes in uw bloed krijgen. Bloedplaatjes zorgen voor een korstje op een wond.
- meer kans hebben op een ernstige bloeding.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt of als u dit middel al gebruikt:

- als u **veel hemoglobine in uw bloed** heeft. Door veel hemoglobine kunt u eerder last krijgen van bloedpropjes. Een bloedpropje kan een bloedvat verstoppen. De eerste 5 keer dat u dit medicijn gaat gebruiken, zal uw dokter eerst uw bloed onderzoeken om te kijken hoeveel hemoglobine er in uw bloed zit. Als het nodig is, zal uw dokter dit langer doen. Uw dokter zal ook regelmatig uw bloed onderzoeken terwijl u dit medicijn gebruikt.
- als u **weinig bloedplaatjes in uw bloed** heeft. Door weinig bloedplaatjes kunt u snel last hebben van blauwe plekken, wondjes die lang blijven bloeden en bloedneuzen. De eerste 5 keer dat u dit medicijn gaat gebruiken, zal uw dokter eerst uw bloed onderzoeken om te kijken hoeveel bloedplaatjes er in uw bloed zitten. Als het nodig is, zal uw dokter dit langer doen. Uw dokter zal ook regelmatig uw bloed onderzoeken terwijl u dit medicijn gebruikt. Als u steeds weinig bloedplaatjes in uw bloed heeft, kunt u niet beginnen met dit medicijn.
- Heeft u:
 - steeds last van hoofdpijn
 - last van misselijkheid
 - u voelt zich zwak
 - zwarte poep of poep die op teer lijkt
 - bloed in uw poep
 - bloed bij het overgeven of hoesten
 - steeds last van buikkrampen
 - erge rugpijn
 - veel bloedverlies als u ongesteld bent (meer dan normaal)

U heeft misschien een ernstige bloeding. Dit kan gebeuren als u Winrevair gebruikt. Als u ook nog sommige andere medicijnen gebruikt, is de kans op een ernstige bloeding groter. Uw dokter vertelt u hoe u dit kunt herkennen. Bel of ga naar uw dokter als u hier last van heeft. U moet misschien naar het ziekenhuis, of u heeft misschien een bloedtransfusie of een andere behandeling nodig. Het kan levensbedreigend zijn.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit medicijn is niet voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. We weten nog niet of dit medicijn veilig is en werkt bij deze leeftijd.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast Winrevair nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere medicijnen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw dokter of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw dokter of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt.

Zwangerschap

Let op! Niet gebruiken als u zwanger bent. Dit medicijn is slecht voor de baby in uw buik. Voordat u dit medicijn mag gebruiken moet uw dokter een zwangerschapstest bij u doen. Gebruik altijd een condoom, de pil of een ander betrouwbaar middel om niet zwanger te worden als u Winrevair gebruikt. Blijf een condoom, de pil of een ander middel gebruiken tot minstens 4 maanden nadat u gestopt bent met dit medicijn. Overleg met uw dokter of apotheker welk middel om niet zwanger te worden het beste bij u past.

Bent u toch zwanger geworden terwijl u dit medicijn gebruikt? Bel of ga dan direct naar uw dokter.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding als u dit medicijn gebruikt. Dit medicijn is slecht voor uw baby en het is niet zeker of het in uw moedermelk komt. Bent u gestopt met Winrevair? Geef daarna nog minstens 4 maanden lang geen borstvoeding. Overleg met uw dokter of apotheker hoe u uw baby het beste kan voeden.

Vruchtbaarheid

Winrevair kan de vruchtbaarheid van vrouwen en mannen verminderen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit medicijn heeft geen of bijna geen invloed op hoe goed u kunt rijden en het gebruik van machines.

Winrevair bevat natrium

In dit medicijn zit minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per prik. Dit betekent dat het eigenlijk 'natriumvrij' is.

Winrevair bevat polysorbaat 80

In elke ml van de oplossing van dit medicijn zit 0,20 mg polysorbaat 80. U kunt hiervan een allergische reactie krijgen. Bent u ergens allergisch voor? Vertel dit dan aan uw dokter.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit medicijn altijd precies zoals uw dokter, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw dokter of apotheker.

U gebruikt Winrevair 1 keer per 3 weken.

Hoeveel Winrevair moet u gebruiken?

- Hoeveel Winrevair u moet gebruiken, hangt af van uw gewicht en bloedonderzoeken. U begint met 0,3 mg/kg. Dit wordt verhoogd tot 0,7 mg/kg.
- Uw dokter vertelt u hoeveel Winrevair u moet gebruiken en wanneer. Het is heel belangrijk dat u altijd het advies van uw dokter volgt.
- Weet u niet zeker wanneer u Winrevair moet gebruiken? Bel of ga dan naar uw dokter of apotheker. U mag Winrevair niet vaker gebruiken dan uw dokter u heeft verteld.

Uw dokter houdt in de gaten hoeveel Winrevair u moet gebruiken

- Bij uw eerste 5 prikken zal uw dokter uw bloed onderzoeken. Als het nodig is, zal uw dokter dit langer doen. Uw dokter zal ook regelmatig uw bloed onderzoeken terwijl u Winrevair gebruikt. Zo weet uw dokter hoe het met u gaat en hoeveel van dit medicijn u het beste kunt gebruiken.
- Uw dokter kan u vertellen dat u meer of minder Winrevair moet gebruiken en wanneer. En of u moet stoppen met Winrevair. Dit hangt af van hoe Winrevair bij u werkt.

Hoe gebruikt u Winrevair?

U spuit Winrevair net onder de huid. Dit mag in:

- **uw buik.** Doe dit op meer dan 5 cm afstand van uw navel.
- **uw bovenbeen**

Krijgt u de prik van uw dokter of verpleegkundige? Dan kunt u deze ook in uw bovenarm krijgen. Uw dokter en verpleegkundige zijn getraind om dit op de juiste manier te doen.

Voordat u Winrevair gaat gebruiken

- Zegt uw dokter dat u of uw verzorger de spuit met Winrevair zelf thuis mag geven? Dan krijgt u of uw verzorger eerst een training. In deze training leert u hoe u de spuit met Winrevair moet klaarmaken en hoe u de prik moet geven. Gebruik Winrevair niet zelf voordat uw dokter heeft laten zien hoe dat moet.
- Uw dokter vertelt u hoeveel Winrevair u moet gebruiken en wanneer.
- **Lees het losse boekje 'Gebruiksaanwijzing'.** Dit boekje zit in de doos met Winrevair.

Heeft u te weinig of te veel van dit medicijn gebruikt?

Bel of ga naar uw dokter of apotheker als u te weinig of te veel Winrevair heeft gebruikt.

Bent u vergeten dit medicijn te gebruiken?

Bent u dit medicijn vergeten te gebruiken? Als u het medicijn vergeet en het is 1, 2 of 3 dagen na uw vaste dag, gebruik het dan meteen. Neem de volgende spuit weer op uw vaste dag.

Is het 4 dagen later? Of langer dan 4 dagen? Uw prikschema moet dan veranderd worden. Bel of ga dan naar uw dokter of apotheker voor overleg.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Wilt u meer of minder Winrevair gebruiken? Of wilt u stoppen met Winrevair? Overleg dan eerst met uw dokter.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit medicijn? Neem dan contact op met uw dokter, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen:

Bel of ga **meteen** naar uw dokter of apotheker als u last heeft van:

- makkelijk blauwe plekken krijgen
- wondjes die lang blijven bloeden
- een bloedneus.

U kunt dan te weinig bloedplaatjes in uw bloed hebben. Uw dokter kan dit zien door uw bloed te onderzoeken.

Ook zal uw arts regelmatig uw bloed onderzoeken om te kijken of u last heeft van:

- veel van een eiwit in uw rode bloedcellen. Dit eiwit heet hemoglobine. Het brengt zuurstof door het lichaam.

Deze bijwerkingen zijn ernstig. Meer dan 1 op de 10 gebruikers van dit medicijn kan hier last van krijgen.

Andere bijwerkingen

Bel of ga naar uw dokter of apotheker als u last heeft van deze bijwerkingen:

Zeer vaak. Meer dan 1 op de 10 gebruikers van dit medicijn kan last krijgen van:

- hoofdpijn
- een bloedneus
- spataderen of bloedvaatjes net onder uw huid zijn goed te zien. Bijvoorbeeld aan de binnenkant van uw enkels of in uw gezicht.
- diarree
- duizelig zijn
- huiduitslag
- bloedend tandvlees
- rugpijn
- een bloeding in uw maag of darmen (spijsverteringskanaal). U kunt last hebben van bloed bij het overgeven of bloed in uw poep

Vaak. Minder dan 1 op de 10 gebruikers van dit medicijn kan last krijgen van:

- hoge bloeddruk
- rode huid
- lichte of witte vlekken op uw huid (hypopigmentatie van de huid)
- jeuk op de prikplek
- ontsteking van de nieren, blaas, of plasbuis (urinewegsinfectie). U kunt last hebben van pijn in de onderrug, buikpijn of pijn bij het plassen
- de bloedvaten in uw dikke darm zijn zwak of wijder dan normaal (angio-ectasie van de dikke darm)

Soms. Minder dan 1 op de 100 gebruikers van dit medicijn kan last krijgen van:

- bloed dat niet de normale route door de longen volgt. Dit kan ervoor zorgen dat uw lichaam minder zuurstof krijgt (intrapulmonale shunt)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Ophoping van vocht rond het hart (pericardeffusie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw dokter, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de flacon na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaar dit medicijn in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de flacon of flacons in de doos. Zo kan er geen licht bij komen.

Heeft u het poeder met het steriele water voor injecties gemengd? Gebruik het medicijn dan binnen 4 uur.

Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u medicijnen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is sotatercept. In elke flacon zit 45 mg of 60 mg sotatercept. Na mengen zit er in elke ml van de oplossing 50 mg sotatercept.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - In het poeder: citroenzuurmonohydraat (E330), natriumcitraat (E331), polysorbaat 80 (E433) en sucrose. In rubriek 2 bij 'Winrevair bevat natrium' en 'Winrevair bevat polysorbaat 80' kunt u meer informatie vinden.
 - In het oplosmiddel: water voor injecties.

Hoe ziet Winrevair eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Winrevair is een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. In het kort: poeder voor injectie. Het poeder is wit tot gebroken wit en zit in een glazen flacon van 2 ml. Er zit 45 mg of 60 mg sotatercept in een flacon. Het oplosmiddel is water voor injecties. Dit is helder en kleurloos en er zit 1 ml of 1,3 ml in een voorgevulde spuit.

Er zijn 2 verschillende verpakkingen van Winrevair 45 mg:

- Een doos met 1 flacon met 45 mg poeder, 1 voorgevulde spuit van 1,0 ml met oplosmiddel, 1 verbindingsstuk voor de flacon en de spuit, 1 doseerspuit, 1 naald en 4 alcoholdoekjes.
- Een doos met 2 flacons met 45 mg poeder, 2 voorgevulde spuiten van 1,0 ml met oplosmiddel, 2 verbindingsstukken voor de flacons en de spuit, 1 doseerspuit, 1 naald en 8 alcoholdoekjes.

Er zijn 2 verschillende verpakkingen van Winrevair 60 mg:

- Een doos met 1 flacon met 60 mg poeder, 1 voorgevulde spuit van 1,3 ml met oplosmiddel, 1 verbindingsstuk voor de flacon en de spuit, 1 doseerspuit, 1 naald en 4 alcoholdoekjes.
- Een doos met 2 flacons met 60 mg poeder, 2 voorgevulde spuiten van 1,3 ml met oplosmiddel, 2 verbindingsstukken voor de flacon en de spuit, 1 doseerspuit, 1 naald en 8 alcoholdoekjes.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem
Nederland

Neem voor alle informatie over dit medicijn contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MMJJJJ}

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau:
<https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Winrevair poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie moet vóór gebruik gereconstitueerd worden en worden toegediend als 1 injectie. De hoeveelheid hangt af van het gewicht van de patiënt. In rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken staat een schema met de aanbevolen dosering.

Lees het losse boekje met de gebruiksaanwijzing dat in de verpakking zit voor gedetailleerde stapsgewijze instructies voor het klaarmaken en toedienen van Winrevair poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Hieronder staat een samenvatting van de instructies voor het reconstitueren en de toediening.

Instructies voor reconstitutie

- Haal de kit uit de koelkast en wacht 15 minuten. Zo kunnen de voorgevulde spuit(en) en het geneesmiddel vóór bereiding op kamertemperatuur komen.
- Controleer de houdbaarheidsdatum op de injectieflacon. Het poeder is wit tot gebroken wit. Het kan als een soort koek in de injectieflacon zitten of in kleinere stukjes gebroken zijn.
- Haal de dop van de injectieflacon met het poeder. Maak de rubber stop schoon met een alcoholdoekje.
- Maak het verbindingsstuk vast aan de injectieflacon.

- Controleer de voorgevulde spuit op beschadigingen en lekken. Controleer of er geen zichtbare deeltjes in het steriele water zitten.
- Breek de dop van de voorgevulde spuit af en maak de spuit vast aan het verbindingstuk.
- Spuit al het steriele water uit de vastgemaakte spuit in de injectieflacon met het poeder.
 - In de voorgevulde spuit in de kit met de injectieflacon met 45 mg poeder zit 1,0 ml steriel water.
 - In de voorgevulde spuit in de kit met de injectieflacon met 60 mg poeder zit 1,3 ml steriel water.
 Na reconstitutie komt er uit de 45 mg-injectieflacon een dosis van maximaal 0,9 ml. Uit de 60 mg-injectieflacon komt een dosis van maximaal 1,2 ml. Na reconstitutie is de uiteindelijke concentratie 50 mg/ml.
- Zwenk de injectieflacon rustig om het geneesmiddel te reconstitueren. Niet schudden of hard bewegen.
- Laat de injectieflacon tot 3 minuten staan. De belletjes gaan dan weg.
- Bekijk de gereconstitueerde oplossing. Als deze goed gemengd is, is de gereconstitueerde oplossing helder tot melkachtig en kleurloos tot licht bruineel. Er mogen geen klontjes of poeder in zitten.
- Schroef de spuit van het verbindingstuk. Gooi de lege spuit weg.
- Als er een kit met 2 injectieflacons voorgeschreven is, herhaal dan de stappen hierboven om de tweede injectieflacon klaar te maken.
- Gebruik de gereconstitueerde oplossing zo snel mogelijk, maar uiterlijk 4 uur na reconstitutie.

Klaarmaken van de doseerspuit

- Inspecteer de gereconstitueerde oplossing voordat u de doseerspuit klaarmaakt. De gereconstitueerde oplossing moet helder tot melkachtig en kleurloos tot licht bruineel zijn. Er mogen geen klontjes of poeder in zitten.
- Maak het verbindingstuk schoon met een alcoholdoekje.
- Haal de doseerspuit uit de verpakking. Maak de doseerspuit vast aan het verbindingstuk.
- Draai de spuit met de injectieflacon ondersteboven. Zuig het juiste volume voor injectie op. Dit is afhankelijk van het gewicht van de patiënt.
 - Als er voor de dosis 2 injectieflacons nodig zijn, zuig dan de volledige inhoud uit de eerste injectieflacon op en spuit alles langzaam in de tweede injectieflacon. Hierdoor kunt u nauwkeuriger doseren.
 - Draai de spuit met de injectieflacon ondersteboven en zuig de benodigde hoeveelheid van het geneesmiddel op.
- Druk, indien nodig, de zuiger in om het teveel aan geneesmiddel of lucht uit de spuit te verwijderen.
- Haal de spuit van het verbindingstuk en maak de naald vast aan de spuit.

Instructies voor toediening

Winrevair moet worden toegediend met 1 SC injectie.

- Kies een injectieplaats op de buik (op ten minste 5 cm afstand van de navel), het bovenbeen of de bovenarm. Maak deze plaats schoon met een alcoholdoekje. Kies voor elke injectie een andere plaats zonder littekens en die niet gevoelig of blauw is.
 - Voor toediening door de patiënt of verzorger: leer ze om alleen in de buik of het bovenbeen te prikken (zie het boekje ‘Gebruiksaanwijzing’).
- Geef de SC injectie.
- Gooi de lege spuit weg. Gebruik de spuit niet opnieuw.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Zie rubriek 4.4 van de Samenvatting van de productkenmerken voor instructies over het terugvinden van de herkomst van biologicals.

Gebruiksaanwijzing

Winrevair 45 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (doos met 1 flacon)

Winrevair 60 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (doos met 1 flacon)

sotatercept

BELANGRIJK: lees dit boekje voordat u Winrevair gebruikt

Gebruiksaanwijzing

Winrevair 45 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (doos met 1 flacon)

Winrevair 60 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (doos met 1 flacon)

In dit boekje staat hoe u ‘Winrevair poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie’ klaar moet maken en in moet spuiten. In de bijsluiter staat belangrijke informatie. De bijsluiter zit ook in de doos.

Hoeveel u moet gebruiken hangt af van uw gewicht.

Spuut alleen vlak onder de huid in.

In dit boekje: (belangrijk)

Voordat u begint	4
Belangrijke informatie voor zorgverleners.....	5
Welke spullen zitten er in de verpakking?.....	6
Belangrijke informatie voordat u gaat spuiten.....	8
Hoe bewaart u de verpakking?	9
Beginnen.....	10
- Meng het poeder met het oplosmiddel.....	12
- Maak de spuit klaar	24
- Spuut uw medicijn in.....	34
Hoe gooit u Winrevair weg?.....	36
Veelgestelde vragen.....	38

Voordat u begint

Lees dit boekje

Lees eerst dit boekje helemaal door. Daarna kunt u Winrevair gebruiken. Lees dit boekje elke keer als u een nieuwe doos krijgt. De informatie kan veranderen.

Uitleg van uw dokter of verpleegkundige

Gebruik Winrevair niet zelf voordat uw dokter of verpleegkundige heeft laten zien hoe dat moet. U of uw verzorger krijgt eerst een training. In deze training leert u hoe u de spuit met Winrevair moet klaarmaken en hoe u de spuit moet geven.

Vragen?

Heeft u vragen over hoe u Winrevair moet klaarmaken en inspuiten? Of wilt u meer informatie? Bel of ga dan naar uw dokter, apotheker of verpleegkundige.

! Belangrijke informatie voor zorgverleners

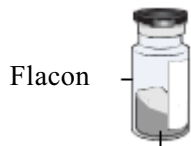
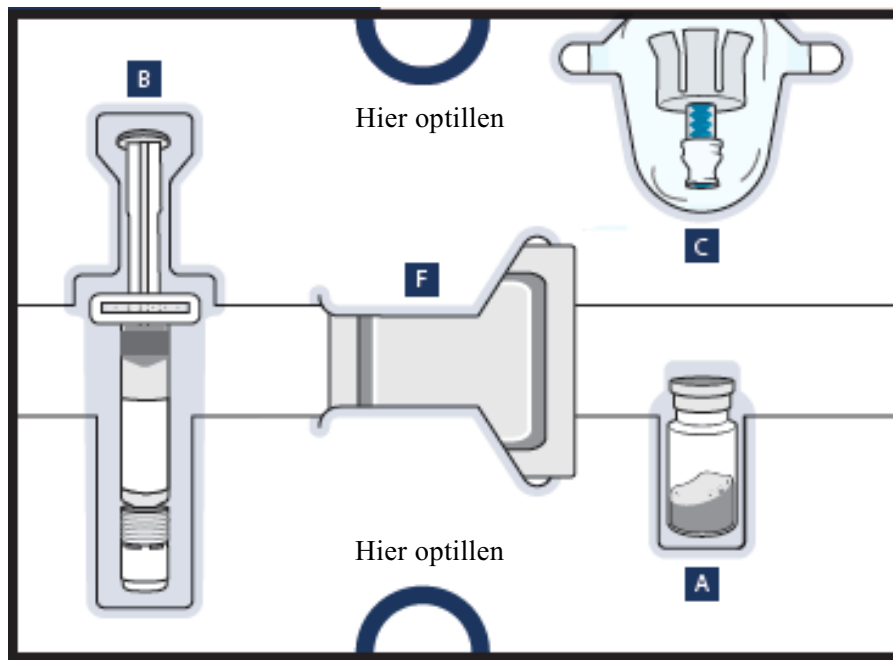
Als zorgverlener geeft u de patiënt of de verzorger een training in het klaarmaken en geven van Winrevair. U volgt hierbij de stappen in dit boekje met de ‘Gebruiksaanwijzing’. U beslist of een patiënt of verzorger in staat is om Winrevair zelfstandig klaar te maken en in te spuiten.

Zorg ervoor dat de patiënt of verzorger het volgende correct kan doen:

1. Mengen van het poeder met het oplosmiddel
2. Afmeten van de juiste hoeveelheid
3. Kiezen en klaarmaken van een goede prikplek
4. Inspuiten van het medicijn vlak onder de huid

Welke spullen zitten er in de verpakking?

Bovenin: Gebruik de spullen bovenin de doos om het medicijn te **mengen**



A - 1 flacon met Winrevair-poeder



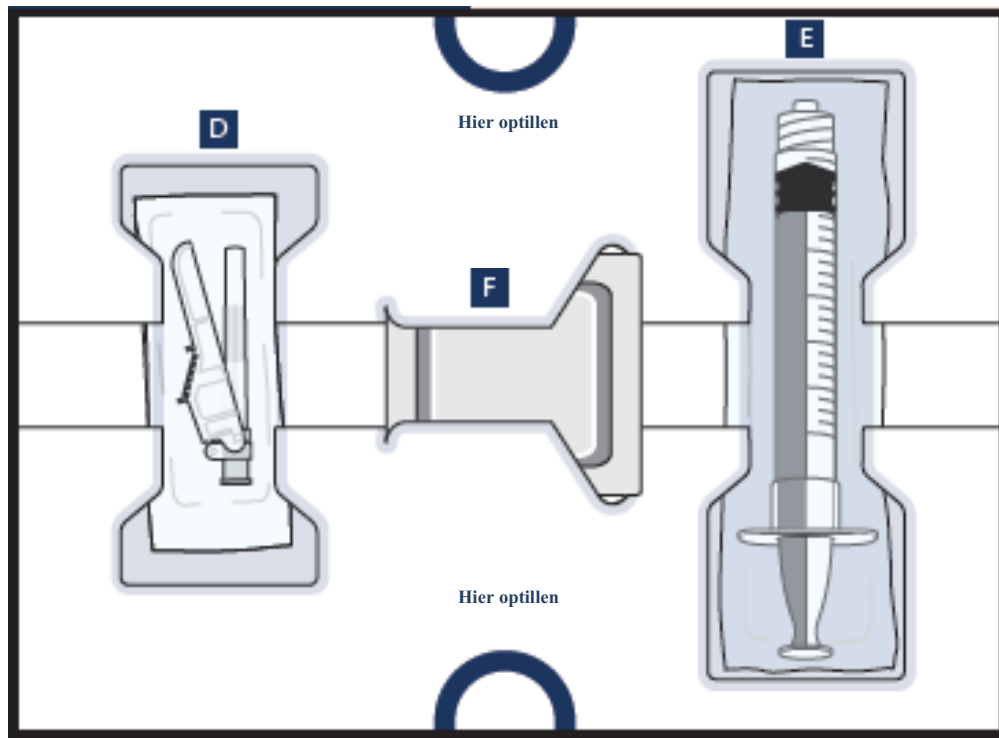
B - 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel (steriel water). Hiermee mengt u het poeder tot een vloeistof.

Poeder met medicijn



C - 1 verbindingsstuk om de flacon aan de spuit vast te maken

Onderin: Gebruik de spullen onderin de doos om het medicijn **in** te **sputen**



D - 1 naald om te spuiten



E - 1 lege doseerspuit om uw medicijn af te meten en in te spuiten



F - 4 alcoholdoekjes (2 bovenin en 2 onderin)

Belangrijke informatie voordat u gaat spuiten

- Meng het poeder met het oplosmiddel voordat u gaat spuiten. Het poeder met medicijn moet helemaal opgelost zijn als u het inspuut.
- **Controleer altijd hoeveel u moet insputen (hoeveel milliliters (ml)). Deze hoeveelheid is misschien anders dan een vorige keer.**
- Gebruik alleen de spullen in de doos om de spuit klaar te maken.
- Zorg dat u klaar bent om het medicijn in te spuiten. Daarna maakt u de doos open en mengt u het medicijn.
- **Gebruik de spullen maar 1 keer.** Gooi de gebruikte flacon weg. Ook als er nog wat in zit. Gooi ook alle andere spullen die u heeft gebruikt weg. Op bladzijde 36-37 kunt u hierover meer lezen.

Hoe bewaart u de verpakking?

- Bewaar de hele doos in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaar de flacon en de andere spullen in de doos. Zo kan er geen licht bij komen.
- Bewaar de doos buiten het zicht en bereik van kinderen en huisdieren.

Beginnen

Zegt uw dokter dat u of uw verzorger de spuit met Winrevair zelf thuis mag geven? Dan krijgt u of uw verzorger eerst een training. In deze training leert u hoe u de spuit met Winrevair moet klaarmaken en hoe u de spuit moet geven. Gebruik Winrevair niet zelf voordat uw dokter, apotheker of verpleegkundige heeft laten zien hoe dat moet.

1 Controleer de verpakking en de houdbaarheidsdatum

Haal de doos met Winrevair uit de koelkast.

✓ **Controleer de houdbaarheidsdatum. Controleer ook** de doos zelf en de spullen die erin zitten. ⚠

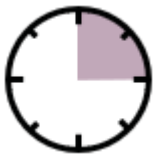
Is de houdbaarheidsdatum voorbij? Is de doos beschadigd? Of zijn de spullen in de doos beschadigd? Bel of ga dan meteen naar uw dokter of apotheker voor een nieuwe doos.

✓ **Controleer of u het medicijn heeft** dat uw dokter heeft voorgeschreven.

2 Laat de verpakking op kamertemperatuur komen, verzamel alle spullen en was uw handen

Wacht 15 minuten. Zo kunnen de voorgevulde spuit(en) en het medicijn op kamertemperatuur komen.

Het doet meer pijn als u een koud medicijn inspuut.



15 minuten

Pak de doos en de spullen die hieronder staan. Gebruik een schoon, plat oppervlak om uw spuit klaar te maken.

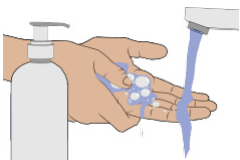


Naaldencontainer



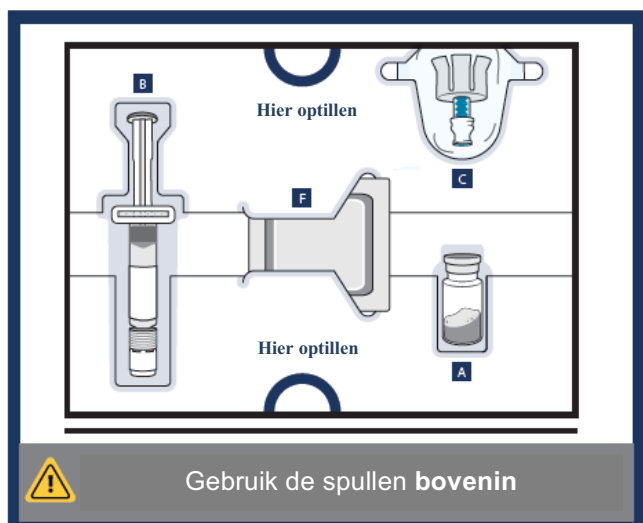
Gaasje, watje of verband

Was uw handen met water en zeep.

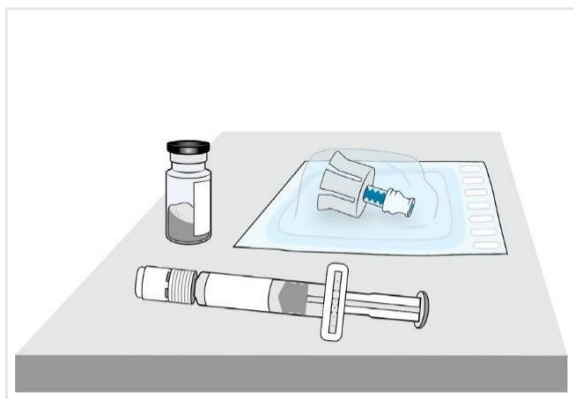


Meng het poeder en het oplosmiddel (mengen)

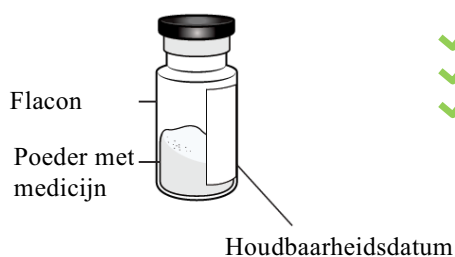
Begin met de spullen bovenin de doos



3 Haal de flacon, de voorgevulde spuit en het verbindingsstuk uit de doos



4a Controleer de flacon met poeder



- ✓ Is de flacon niet beschadigd?
- ✓ Zitten er geen kleine stukjes (deeltjes) met een andere kleur in?
- ✓ Is de houdbaarheidsdatum niet voorbij?

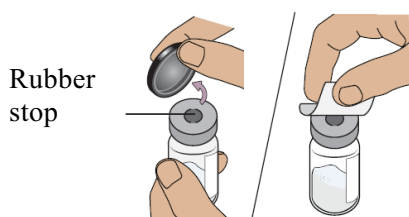
Controleer **de houdbaarheidsdatum op de flacon**. Deze staat op het etiket.

Controleer het poeder. Dit moet wit tot gebroken wit zijn. Het kan als een soort koek in de flacon zitten of in kleinere stukjes gebroken zijn.



Is de houdbaarheidsdatum voorbij? Is de flacon beschadigd? Zitten er kleine stukjes (deeltjes) met een andere kleur in? Gebruik de flacon dan niet.

4b Verwijder de plastic dop en maak de flacon schoon

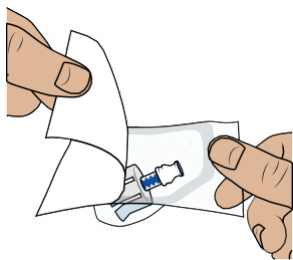


Verwijder de plastic dop. **Maak de rubber stop schoon** met een alcoholdoekje.

- ⚠ Zit er geen plastic dop op de flacon? Gebruik de flacon dan niet.
- ⚠ Raak de schoongemaakte rubber stop niet aan

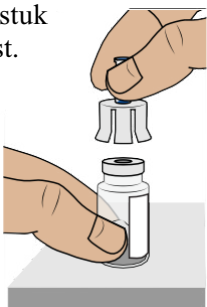
Zet de flacon op een schoon, plat oppervlak.

5a Pak het verbindingstuk en de flacon

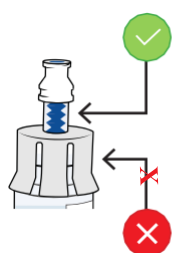


Haal het verbindingstuk uit de doos

Houd het verbindingstuk bij de blauwe hals vast.



Om het verbindingstuk vast te maken:



Houd het verbindingstuk bij de blauwe hals vast

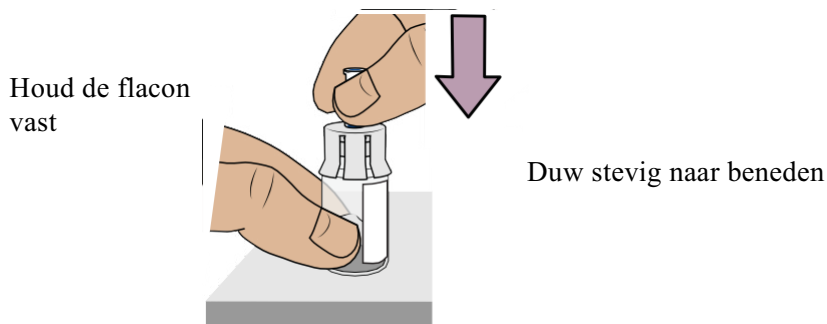
Houd het verbindingstuk niet aan de onderkant vast

Houd het verbindingstuk vast bij de blauwe hals en houd dit recht boven de flacon.



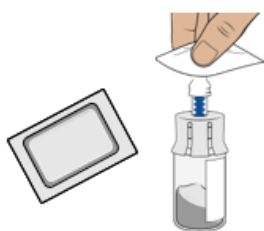
Raak de binnenkant van het verbindingstuk niet aan. Zo blijft het verbindingstuk schoon en raakt u **geen scherpe delen aan**

5b Maak het verbindingstuk vast aan de flacon



Houd de flacon met één hand vast. **Duw het verbindingstuk met uw andere hand stevig naar beneden** zodat deze op zijn plaats klikt. Soms is hierbij een beetje kracht nodig.

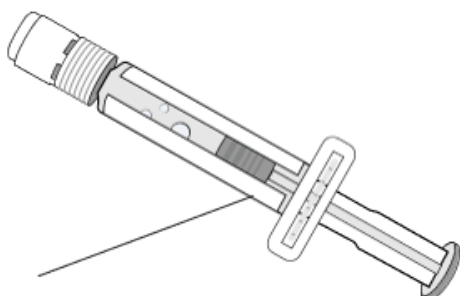
5c Maak het verbindingstuk schoon



Maak de bovenkant van het verbindingstuk schoon met een alcoholdoekje.

6 Controleer de voorgevulde spuit

Controleer de houdbaarheidsdatum op de voorgevulde spuit. Controleer of het steriele water in de voorgevulde spuit helder is.



Houdbaarheidsdatum

- ✓ Is de voorgevulde spuit niet beschadigd?
- ✓ Is de vloeistof helder?
- ✓ Zitten er geen kleine stukjes (deeltjes) in de vloeistof?
- ✓ Is de houdbaarheidsdatum niet voorbij?

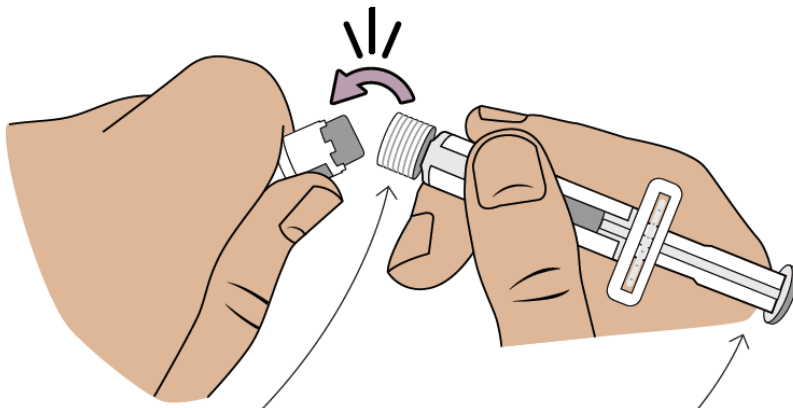


Zitten er kleine stukjes (deeltjes) in de vloeistof? Is de vloeistof niet helder? Is de houdbaarheidsdatum voorbij? Gebruik de spuit dan niet.

7 Breek de witte dop van de voorgevulde spuit af

Breek de witte dop van de voorgevulde spuit langs de stippellijn af.

Breek!



⚠ Raak het uiteinde van de voorgevulde spuit niet aan. Dit is waar u de witte dop heeft afgebroken.

⚠ Duw niet op de zuiger. Want dan kunt u het steriele water morsen.

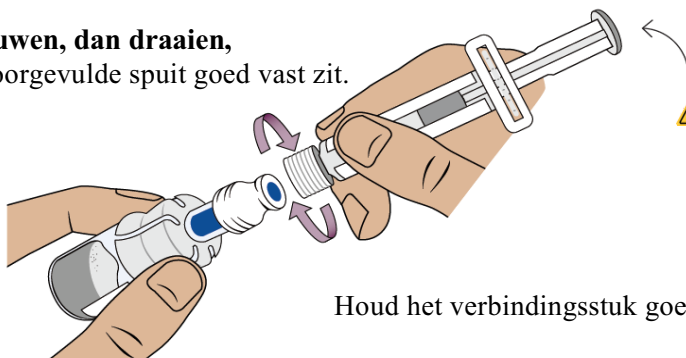
8 Maak de voorgevulde spuit vast aan het verbindingstuk

Pak de flacon met het verbindingstuk.

Houd het uiteinde van de voorgevulde spuit recht boven de blauwe cirkel van het verbindingstuk.

Duw en draai de voorgevulde spuit op de blauwe cirkel van het verbindingstuk totdat u niet meer verder kunt draaien. Houd het onderste gedeelte van het verbindingstuk tijdens het draaien goed vast.

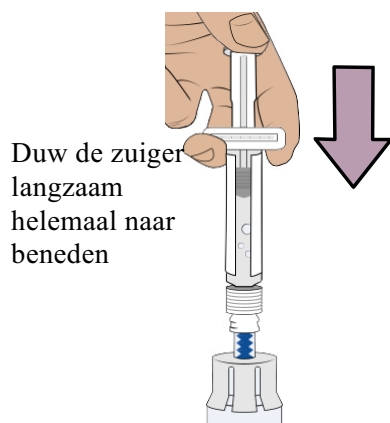
Eerst duwen, dan draaien,
tot de voorgevulde spuit goed vast zit.



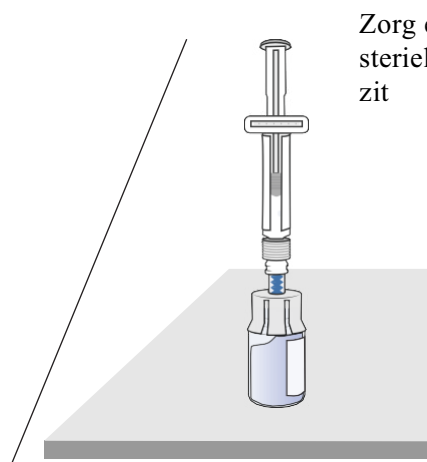
⚠ Duw niet op de zuiger. Want dan kunt u het steriele water morsen.

Houd het verbindingstuk goed vast

9 Breng het steriele water uit de voorgevulde spuit over in de flacon



Duw de zuiger
langzaam
helemaal naar
beneden



Zorg ervoor dat al het
steriele water in de flacon
zit

Duw de zuiger *langzaam* helemaal naar beneden. Al het steriele water komt nu in de flacon. De zuiger zal omhoog komen. Dit is normaal.

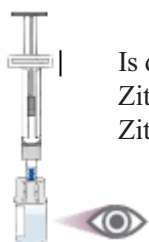
10 Draai de flacon rond om het medicijn te mengen

Draai de
flacon rond



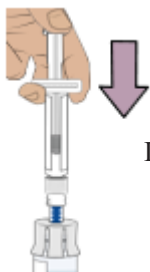
Schud de flacon niet.

Houd de voorgevulde spuit of het verbindingsstuk vast en **draai de flacon *rustig* in een cirkel** rond tot het poeder helemaal is opgelost. Dit kan tot **2 minuten** duren. **Niet schudden of hard bewegen.**



Is de vloeistof helder?
Zitten er geen klontjes in?
Zit er geen wit poeder meer in?

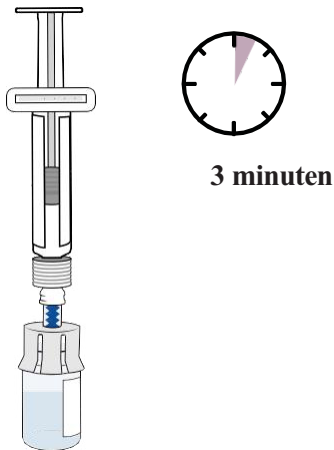
Wanneer het medicijn goed gemengd is, is de vloeistof helder. Is de vloeistof niet helder en kleurloos? Herhaal dan deze stap tot het helder is.



Duw de zuiger helemaal naar beneden

Er kan een beetje vloeistof in de spuit teruggelopen zijn. De zuiger zal dan omhoog komen. Dit is normaal. **Druk daarom de zuiger weer helemaal naar beneden** om ervoor te zorgen dat alle vloeistof in de flacon komt.

11 Wacht tot de belletjes weg zijn



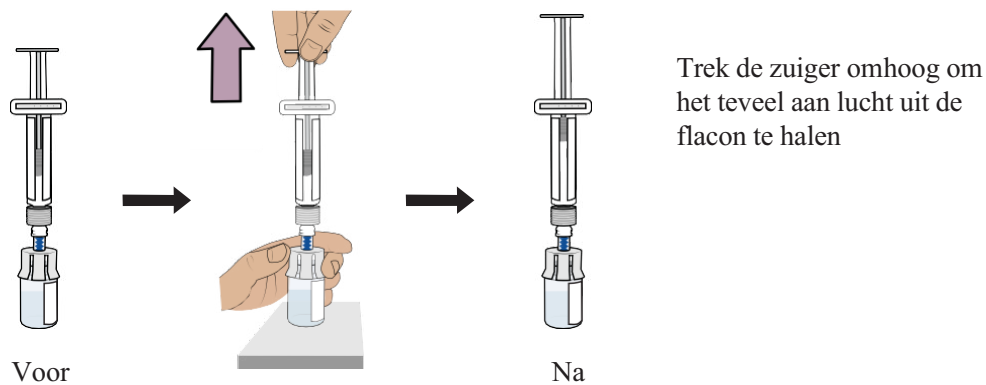
Laat de flacon even staan. De belletjes zullen dan weggaan.

Dit kan tot 3 minuten duren.

- ⚠ Controleer voordat u verdergaat de vloeistof in de flacon:
- ✓ Is het helder tot bijna doorschijnend? Is het kleurloos tot licht bruineel?
 - ✓ Zitten er geen klontjes of poeder in?
 - ✓ Zitten er geen grote bellen in?

Er mag wel een klein beetje schuim (kleine belletjes) aan de randen van de flacon zitten.

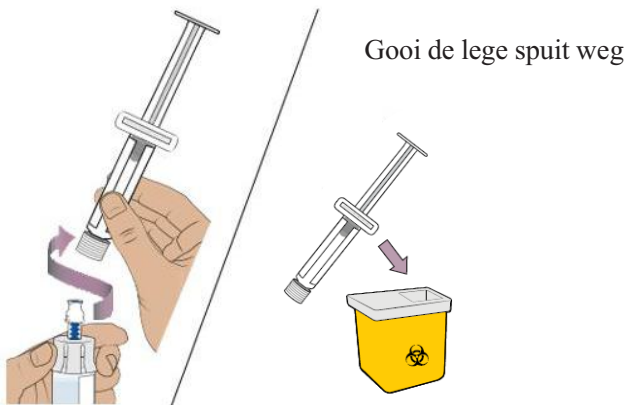
12 Haal het teveel aan lucht uit de flacon



Zet de flacon met het verbindingstuk en de spuit rechtop. **Trek de zuiger *langzaam* omhoog** naar de bovenkant van de spuit. Let goed op dat u de zuiger niet uit de spuit trekt.

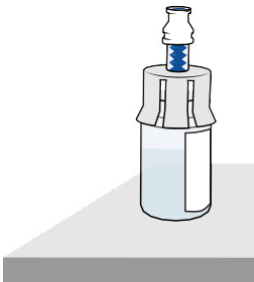
Tip: Met deze stap haalt u het teveel aan lucht uit de flacon. Dit zorgt er voor dat er minder druk in de flacon komt. Hierdoor zult u minder medicijn morsen als u de spuit van de flacon haalt.

13 Haal de lege spuit van de flacon



Houd het onderste gedeelte van het verbindingstuk vast en draai de spuit van de flacon. Het verbindingstuk blijft op de flacon zitten.

Gooi de spuit weg in de naaldencontainer.

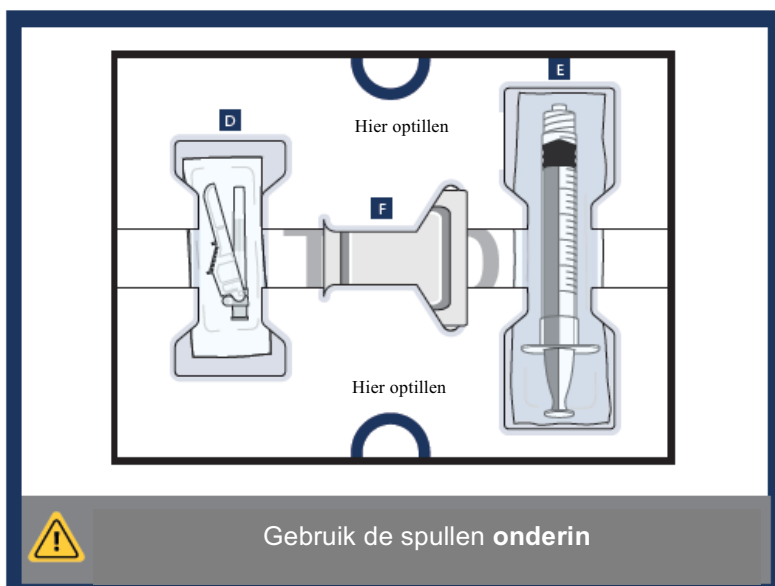


U heeft nu een flacon met het medicijn dat u moet inspuiten. Deze flacon gebruikt u bij de volgende stappen.

Haal de juiste hoeveelheid medicijn uit de flacon (klaarmaken)

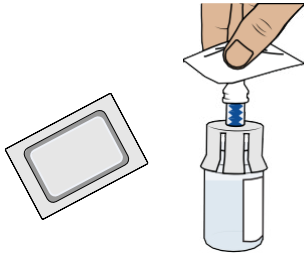
Voor de volgende stappen heeft u nodig:

- de flacon met het medicijn
- de spullen die onderin de doos zitten



14 Maak de bovenkant van het verbindingstuk schoon

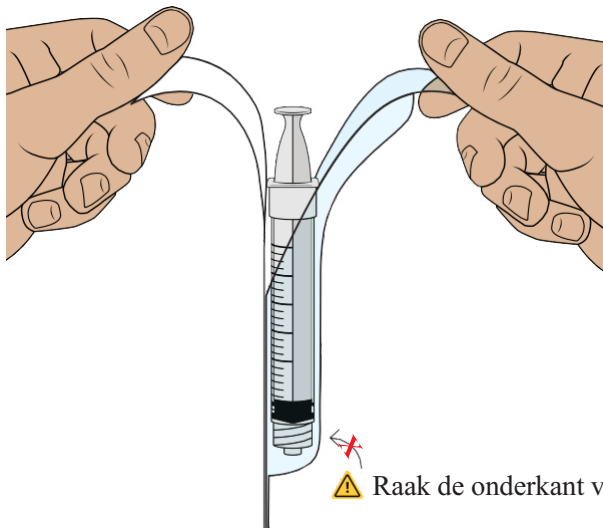
Maak met een nieuw alcoholdoekje de bovenkant van het verbindingstuk schoon.



15 Haal de lege doseerspuit uit de verpakking

Haal de lege doseerspuit onder uit de doos. Open de verpakking aan de bovenkant. Raak de onderkant van de spuit niet aan.

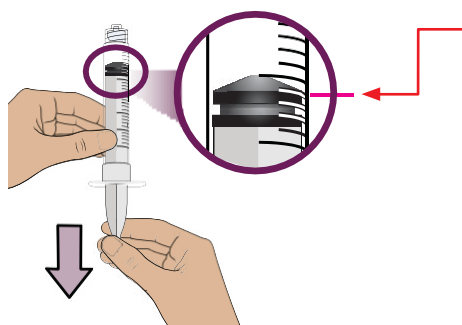
U gebruikt deze doseerspuit om de juiste hoeveelheid van het medicijn dat u nodig heeft af te meten. Uw dokter heeft u verteld hoeveel dat is.



16 Breng lucht in de doseerspuit

 Breng lucht in de doseerspuit. Dit zorgt er voor dat u het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft, goed kunt aflezen.

Houd de doseerspuit met één hand in het midden vast. Houd de spuit rechtop, met de zuiger aan de onderkant. Trek met uw andere hand de zuiger naar beneden. Er komt nu **lucht in de doseerspuit**. Stop met trekken als u bij het aantal milliliters (ml) bent dat u nodig heeft. Uw dokter heeft u verteld hoeveel dit is.



Bovenste zwarte rand van de zuiger

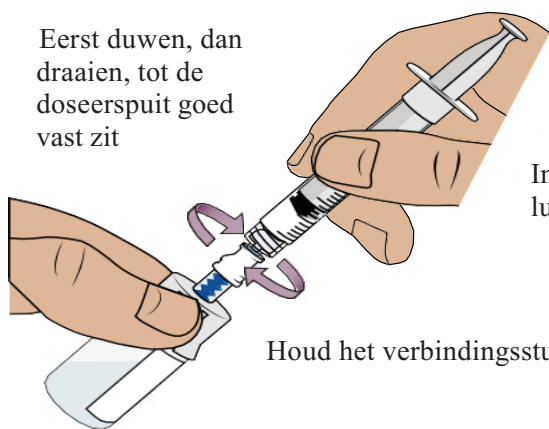
Trek aan de zuiger tot de bovenste zwarte rand van de zuiger bij het aantal 'ml' staat dat u nodig heeft.

Tip: Elk streepje op de doseerspuit is 0,1 milliliter (ml).

17 Maak de doseerspuit vast aan de flacon

Houd met één hand het onderste gedeelte van het verbindingstuk vast. Schroef met uw andere hand de doseerspuit erop en draai tot u niet meer verder kunt draaien.

Eerst duwen, dan draaien, tot de doseerspuit goed vast zit

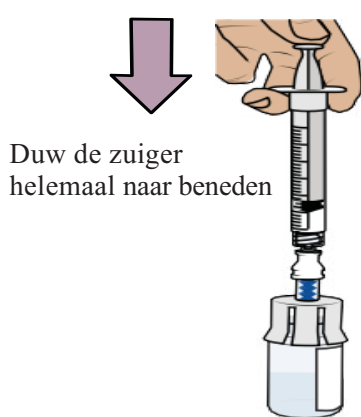


In de doseerspuit zit lucht. Er zit precies zoveel lucht in als u van uw medicijn nodig heeft

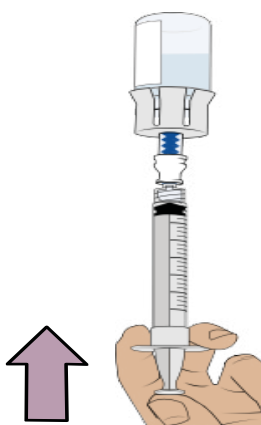
Houd het verbindingstuk vast

18 Duw de lucht in de flacon en draai alles ondersteboven

Duw de zuiger **langzaam** helemaal naar beneden. Alle lucht uit de doseerspuit zit nu in de flacon. **Houd de zuiger dan op zijn plaats** met uw duim en draai alles ondersteboven.



Duw de zuiger helemaal naar beneden

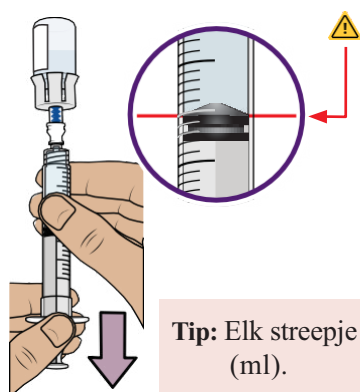


Houd de zuiger op zijn plaats

19 Trek de zuiger naar beneden om uw medicijn in de doseerspuit te krijgen

Houd de flacon met het verbindingstuk en de doseerspuit ondersteboven. **Trek de zuiger langzaam naar beneden.**

Stop met trekken wanneer u bij het **aantal milliliters (ml) bent dat u nodig heeft**. Uw dokter heeft u verteld hoeveel dat is.

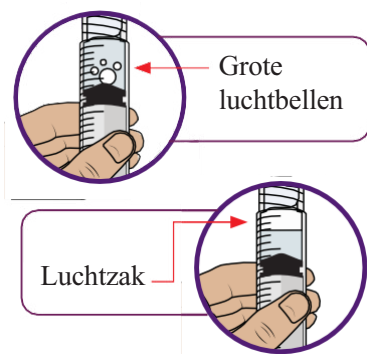


Bovenste zwarte rand van de zuiger staat op één lijn met het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft

Tip: Elk streepje op de doseerspuit is 0,1 milliliter (ml).

20 Controleer op luchtballen

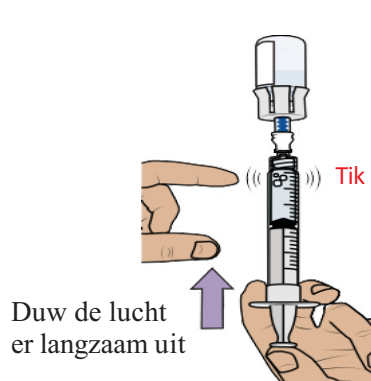
Controleer of er grote luchtballen of een luchtzak in de spuit zitten. Deze lucht moet u uit de spuit halen. Volg hiervoor de volgende stappen.



21 Luchtballen en luchtzakken uit de spuit halen

Zitten er luchtballen of een luchtzak in de spuit? Houd de spuit dan ondersteboven en tik tegen de zijkant. De lucht zal naar boven gaan.

Duw de zuiger *langzaam* omhoog. Zo haalt u de lucht uit de spuit.



Haal grote luchtballen en luchtzakken uit de spuit. Zo kunt u het aantal milliliters (ml) van uw medicijn goed aflezen.



1 of 2 kleine belletjes mag

22 Controleer het aantal ml in de spuit

Heeft u het teveel aan lucht uit de spuit gehaald? **Controleer dan het aantal milliliters (ml).** Het aantal milliliters (ml) van uw medicijn moet hetzelfde zijn als het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft. Uw dokter heeft u verteld hoeveel dat is.

Is het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft niet hetzelfde als het aantal milliliters (ml) van het medicijn in de doseerspuit?

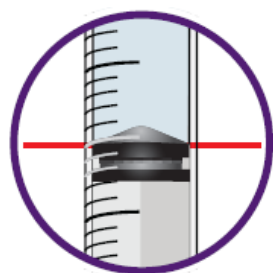
Trek de zuiger dan weer *langzaam* naar beneden. Zo krijgt u meer van het medicijn in uw spuit.



Herhaal de stappen 19 tot en met 22 tot het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft hetzelfde is als het aantal milliliters (ml) van het medicijn in de doseerspuit en er geen grote bellen in de spuit zitten.

23 Controleer het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft

Controleer het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft. Uw dokter heeft u verteld hoeveel dat is. Dit moet hetzelfde zijn als het aantal milliliters (ml) van het medicijn in de doseerspuit.

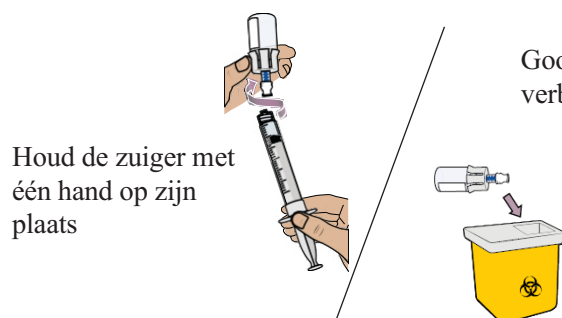


De bovenste zwarte rand van de zuiger moet op één lijn staan met **het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft**



Is het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft niet hetzelfde als het aantal milliliters (ml) van het medicijn in de doseerspuit? Herhaal dan de stappen 19 tot en met 22.

24 Haal de doseerspuit van het verbindingsstuk



Houd de zuiger met één hand op zijn plaats

Gooi de flacon met het verbindingsstuk weg

Houd de zuiger met één hand op zijn plaats. Houd met uw andere hand het verbindingsstuk vast en draai de gevulde doseerspuit van het verbindingsstuk. U heeft nu een gevulde doseerspuit en een flacon met hieraan het verbindingsstuk.

Gooi de flacon met het verbindingsstuk weg in de naaldencontainer.

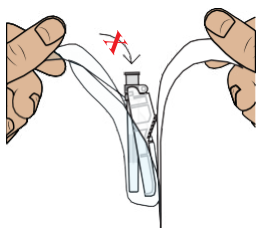


Leg de gevulde doseerspuit op een schoon, plat oppervlak.

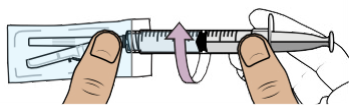
- ⚠ Raak de onderkant van de doseerspuit niet aan. Dit is waar het verbindingsstuk aan vast zat. Zorg ervoor dat de onderkant ook niet in contact komt met het oppervlak.

25 Maak de naald vast

- ⚠ Raak de plaats voor de naald op de doseerspuit niet aan. Dit is waar eerst het verbindingsstuk zat.



Haal de naald onder uit de doos en maak de verpakking aan de bovenkant open. Laat de naald in de verpakking zitten.



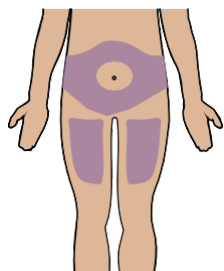
Pak de naald in de verpakking vast. Draai de naald via de open bovenkant van de verpakking **op de doseerspuit** tot u niet meer verder kunt draaien. Haal dan de verpakking van de naald.



Beweeg de beschermkap in de richting van de spuit tot deze in een ruime hoek op de spuit staat. Zoals op de tekening hierboven. Trek de beschermkap er niet af. Leg de doseerspuit met de naald op een schoon, plat oppervlak.

- ⚠ Laat de dop op de naald zitten

26 Kies uw prikplek en maak deze schoon



Kies een prikplek op uw buik of uw bovenbeen. Als u in uw buik prikt, moet de prikplek op meer dan 5 cm afstand van de navel zitten.

Kies elke keer dat u spuit een andere plek.

- ⚠ Is de huid op de prikplek beschadigd? Zitten er littekens of rode vlekken? Of is de prikplek gevoelig of blauw? Prik dan op een andere plek.
- ⚠ Prik niet door uw kleding heen.



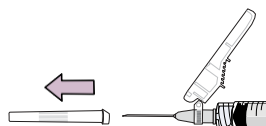
Maak de prikplek schoon met een nieuw alcoholdoekje.

- ⚠ Raak de schoongemaakte prikplek niet meer aan

U bent nu klaar om het medicijn in te spuiten.

Spuut uw medicijn in (inspuiten)

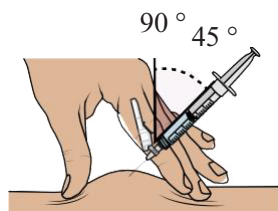
27 Spuit uw medicijn in



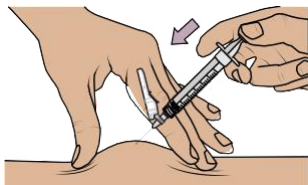
Trek de dop in een rechte beweging van de naald.

Gooi de dop weg.

- ⚠ Raak de zuiger van de doseerspuit niet aan tot u klaar bent om te spuiten. Anders verliest u medicijn.



Knijs met één hand voorzichtig **een huidplooi** samen op de prikplek en **blijf deze vasthouden**. Prik met uw andere hand de naald in **een vloeiende beweging** in de huidplooi, **in een hoek van 45 tot 90 graden (°)**. Dit helpt u om direct onder de huid te spuiten.

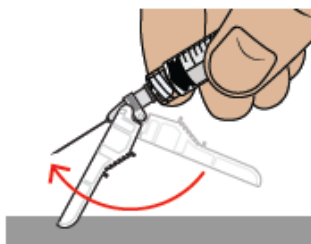


Duw de zuiger langzaam en met een constante druk helemaal naar beneden tot de doseerspuit leeg is.
Controleer of er geen medicijn meer in de doseerspuit zit.
 Laat nu de huidplooi los.

 Blijf altijd met uw vingers uit de buurt van de naald.



Laat de zuiger ingeduwd in de spuit zitten en **haal de naald uit uw huid**. Doe dit onder dezelfde hoek als u hem in uw huid heeft geprikt.



Duw de beschermkap tegen een plat oppervlak om deze weer terug te bewegen tot u een 'klik' hoort. De beschermkap zit nu over de naald.



Gooi de doseerspuit en alle andere spullen die u gebruikt heeft weg in de naaldencontainer.

 Laat de naald op de doseerspuit zitten.

Hoe gooit u Winrevair weg?

Gooi medicijnen, flacons, losse naalden of spuiten nooit zomaar weg in de vuilnisbak. Breng ze naar uw apotheek. Uw apotheek zorgt ervoor dat ze op een juiste manier vernietigd worden en niet in het milieu terechtkomen.

- Gooi alle gebruikte flacons, naalden, naalddoppen, en gebruikte spuiten weg in een naaldencontainer. Gooi ook flacons weg waar nog wat vloeistof in zit.
- Gooi de flacons met Winrevair, spuiten of naalden niet in de vuilnisbak.
- **Gebruik alle spullen maar 1 keer.** Alle spullen zijn wegwerpproducten en mogen maar één keer worden gebruikt.
- **Belangrijk:** Houd de naaldencontainer altijd buiten het zicht en bereik van kinderen en huisdieren.



Heeft u geen naaldencontainer? Dan kunt u een bakje gebruiken dat:

- is gemaakt van stevig plastic
- een deksel heeft dat goed sluit en waar geen scherpe voorwerpen uit kunnen komen of doorheen kunnen prikken
- rechtop en stevig blijft staan als u het gebruikt
- niet lekt
- een goed zichtbaar etiket heeft met een waarschuwing dat er gevaarlijk afval in zit.

Gooi een volle naaldencontainer of een vol plastic bakje nooit zomaar weg. Breng het naar uw apotheek.

 Gebruik 1 naaldencontainer of 1 plastic bakje tot het vol is. Gebruik daarna een nieuwe.

Veelgestelde vragen

Wat moet ik doen als de prikplek bloedt?

Duw meteen een watje of gaasje op de prikplek en druk er een beetje op. Als het bloeden niet stopt, bel dan meteen uw dokter of apotheker.

Waar kan ik vinden hoeveel milliliters (ml) ik nodig heb?

Uw dokter vertelt u hoeveel milliliters (ml) u nodig heeft. Dit staat ook op uw recept. Kunt u het niet vinden? Bel of ga dan naar uw dokter of apotheker.

Wat moet ik doen als ik per ongeluk wat van het medicijn op mijn huid of mijn werkoppervlak mors?

Was uw huid of werkoppervlak meteen goed met water en zeep.

Wat moet ik doen als ik niet zeker weet of ik de hoeveelheid milliliters (ml) die ik nodig heb goed heb ingespoten?

Bel of ga dan naar uw dokter of apotheker.

Wat moet ik doen als de zuiger van mijn doseerspuit automatisch beweegt als ik probeer om het medicijn uit de flacon te halen?

De zuiger kan een beetje uit zichzelf bewegen als u uw doseerspuit met medicijn aan het vullen bent.

Houd de zuiger met één hand op zijn plaats. Zo kan de zuiger niet bewegen.

Draai met uw andere hand het verbindingstuk van de doseerspuit. Zodra het verbindingstuk van de doseerspuit is gedraaid, kunt u de zuiger veilig loslaten.

Wilt u niet dat de zuiger automatisch beweegt? Breng dan lucht in de flacon voordat u uw doseerspuit vult met medicijn. In stappen 16 tot 23 wordt dit uitgelegd.

Wat moet ik doen als er spullen beschadigd of niet goed meer zijn? De vloeistof is bijvoorbeeld verkleurd, niet helder of er zitten deeltjes in

Als er spullen beschadigd of niet goed meer zijn, gebruik ze dan niet. Bel uw dokter of apotheker voor een nieuwe doos.

Wat moet ik doen als mijn medicijn niet helder wordt na het mengen en ronddraaien?

Heeft u de flacon met de vloeistof ongeveer 2 minuten rondgedraaid? En heeft u het daarna 3 minuten laten staan? En is de vloeistof dan nog steeds niet helder? Of heeft het klontjes, of zit(ten) er poeder of kleine stukjes (deeltjes) in? Gebruik het dan niet. Bel uw dokter of apotheker voor een nieuwe doos.

Wat moet ik doen als het steriele water niet uit de voorgevulde spuit komt?

Controleer of het verbindingstuk goed vast zit op de flacon. Zit het niet goed vast? Houd de flacon dan vast en druk het verbindingstuk stevig naar beneden. Het verbindingstuk moet door de rubber stop van de flacon geprikt worden.

Wat moet ik doen als ik spullen heb laten vallen?

Gebruik geen spullen die beschadigd zijn. Twijfelt u? Bel dan uw dokter of apotheker voor een nieuwe doos.

Kan ik een verpakking gebruiken die niet in de koelkast bewaard is?

Is de ongebruikte doos lange tijd uit de koelkast geweest? Bel dan uw dokter of apotheker voordat u verdergaat.

Moet ik gemengd medicijn meteen gebruiken?

Heeft u het poeder met het water voor injecties uit de doos gemengd? Gebruik het medicijn dan binnen 4 uur. Is het langer dan 4 uur geleden dat u het medicijn gemengd heeft? Gooi dan alles weg wat u niet heeft gebruikt. Heeft u vragen of weet u het niet zeker? Bel dan uw dokter of apotheker.

Hoe kan ik hulp krijgen bij het klaarmaken en geven van mijn prik?

Heeft u vragen over hoe u Winrevair op de goede manier moet gebruiken? Of wilt u meer informatie? Bel of ga dan naar uw dokter of apotheker.

Neem voor alle andere informatie over dit medicijn contact op met uw dokter of apotheker, of de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. U vindt de gegevens van de lokale vertegenwoordiger in de bijsluiter: Informatie voor de patiënt.

Dit boekje is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Gebruiksaanwijzing

Winrevair 45 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (doos met 2 flacons)

Winrevair 60 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (doos met 2 flacons)

sotatercept

BELANGRIJK: lees dit boekje voordat u Winrevair gebruikt

Gebruiksaanwijzing

Winrevair 45 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (doos met 2 flacons)

Winrevair 60 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (doos met 2 flacons)

In dit boekje staat hoe u ‘Winrevair poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie’ klaar moet maken en in moet spuiten. In de bijsluiter staat belangrijke informatie. De bijsluiter zit ook in de doos.

Hoeveel u moet gebruiken hangt af van uw gewicht.

Spuit alleen vlak onder de huid in.

In dit boekje: (belangrijk)

Belangrijke informatie zorgverleners	3
Voordat u begint	4
Welke spullen zitten er in de verpakking?.....	6
Belangrijke informatie voordat u gaat spuiten.....	8
Hoe bewaart u de verpakking?	9
Beginnen.....	10
- Meng het poeder met het oplosmiddel.....	12
- Voeg 2 flacons samen	24
- Maak de spuit klaar	30
- Spuit uw medicijn in.....	36
Hoe gooit u Winrevair weg?.....	38
Veelgestelde vragen.....	40

! Belangrijke informatie voor zorgverleners

Als zorgverlener geeft u de patiënt of de verzorger een training in het klaarmaken en geven van Winrevair. U volgt hierbij de stappen in dit boekje met de ‘Gebruiksaanwijzing’. U beslist of een patiënt of verzorger in staat is om Winrevair zelfstandig klaar te maken en in te spuiten.

Zorg ervoor dat de patiënt of verzorger het volgende correct kan doen:

1. Mengen van het poeder met het oplosmiddel
2. Samenvoegen van de inhoud van de 2 flacons
3. Afmeten van de juiste hoeveelheid
4. Kiezen en klaarmaken van een goede prikplek
5. Inspuiten van het medicijn vlak onder de huid

Voordat u begint

Lees dit boekje

Lees eerst dit boekje helemaal door. Daarna kunt u Winrevair gebruiken. Lees dit boekje elke keer als u een nieuwe doos krijgt. De informatie kan veranderen.

Uitleg van uw dokter of verpleegkundige

Gebruik Winrevair niet zelf voordat uw dokter of verpleegkundige heeft laten zien hoe dat moet. U of uw verzorger krijgt eerst een training. In deze training leert u hoe u de spuit met Winrevair moet klaarmaken en hoe u de spuit moet geven.

Vragen?

Heeft u vragen over hoe u Winrevair moet klaarmaken en inspuiten? Of wilt u meer informatie? Bel of ga dan naar uw dokter, apotheker of verpleegkundige.

?

Hoe gebruikt u dit medicijn?

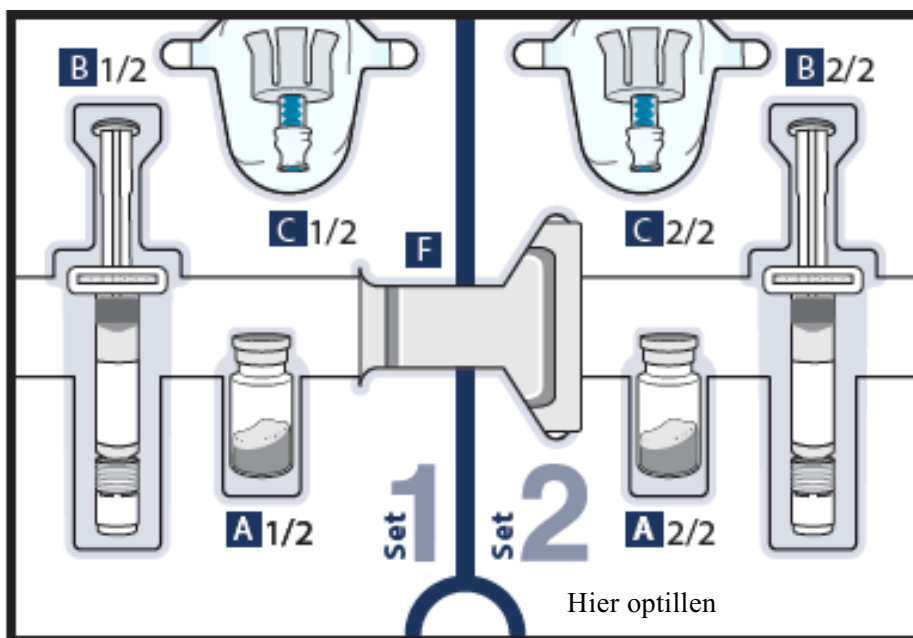
Lees voordat u gaat spuiten deze gebruiksaanwijzing. Dan spuit u de juiste hoeveelheid van het medicijn in.

- **Meng** het poeder in flacon 1
- **Meng** het poeder in flacon 2
- **Voeg** de 2 flacons **samen**
- **Haal het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft** uit flacon 2
- **Spuut** uw medicijn in

Op de volgende pagina's staat hoe u dit moet doen.

Welke spullen zitten er in de verpakking?

Bovenin: Gebruik de spullen bovenin de doos om het medicijn te **mengen**



Flacon



A – 2 flacons met Winrevair-poeder

Poeder met medicijn

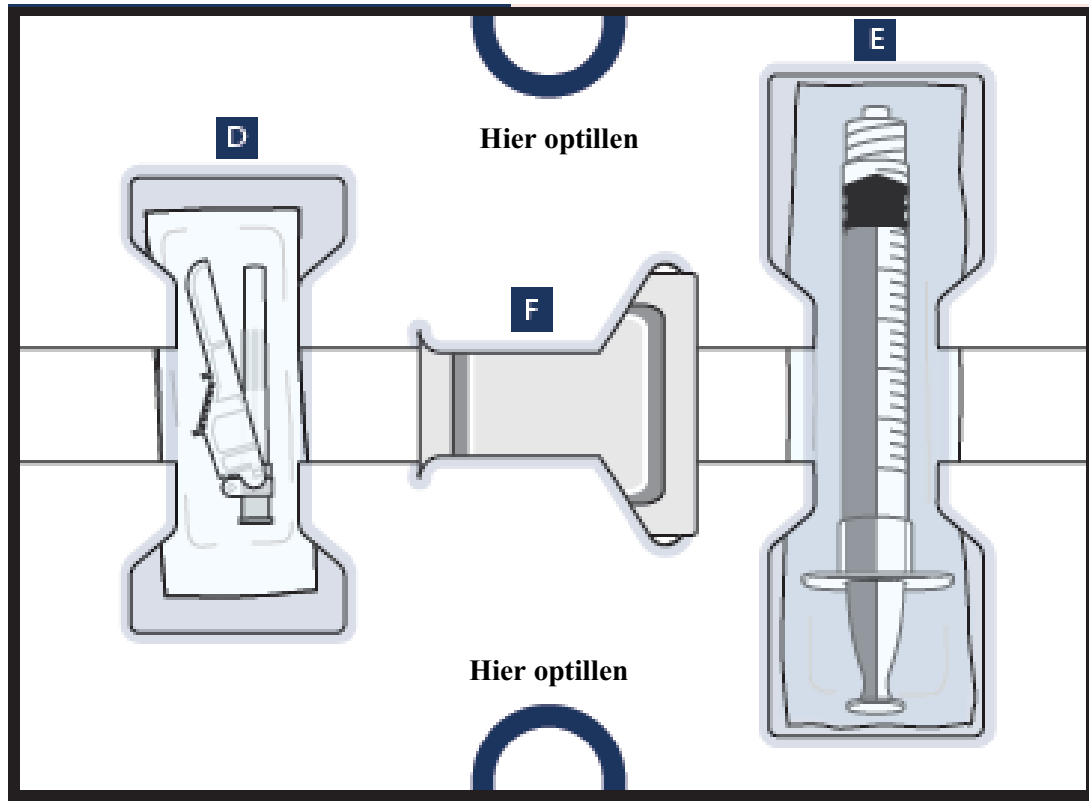


B – 2 voorgevulde spuiten met oplosmiddel (steriel water). Hiermee mengt u het poeder tot een vloeistof.



C – 2 verbindingsstukken om de flacon aan de spuit vast te maken

Onderin: Gebruik de spullen onderin de doos om het medicijn **in** te **sputen**



D – 1 naald om te spuiten



E – 1 lege doseerspuit om uw medicijn af te meten en in te spuiten



F – 8 alcoholdoekjes (4 bovenin en 4 onderin)

Belangrijke informatie voordat u gaat spuiten

- Meng het poeder met het oplosmiddel voordat u gaat spuiten. Het poeder met medicijn moet helemaal opgelost zijn als u het inspuut
- **Controleer altijd hoeveel u moet inspuuten (hoeveel milliliters (ml)). Deze hoeveelheid is misschien anders dan de vorige keer.**
- Gebruik alleen de spullen in de doos om uw spuit klaar te maken
- Zorg dat u klaar bent om het medicijn in te spuiten. Daarna maakt u de doos open en mengt u het medicijn.
- **Gebruik de spullen maar 1 keer.** Gooi de gebruikte flacons weg. Ook als er nog wat in zit. Gooi ook alle andere spullen die u heeft gebruikt weg. Op bladzijde **38-39** kunt u hierover meer lezen.

Hoe bewaart u de verpakking?

- Bewaar de hele doos in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaar de flacons en de andere spullen in de doos. Zo kan er geen licht bij komen.
- Bewaar de doos buiten het zicht en bereik van kinderen en huisdieren.

Beginnen

Zegt uw dokter dat u of uw verzorger de spuit met Winrevair zelf thuis mag geven? Dan krijgt u of uw verzorger eerst een training. In deze training leert u hoe u de spuit met Winrevair moet klaarmaken en hoe u de spuit moet geven. Gebruik Winrevair niet zelf voordat uw dokter, apotheker of verpleegkundige heeft laten zien hoe dat moet.

1 Controleer de verpakking en de houdbaarheidsdatum

Haal de doos met Winrevair uit de koelkast.

- ✓ **Controleer de houdbaarheidsdatum. Controleer ook** de doos zelf en de spullen die erin zitten.



Is de houdbaarheidsdatum voorbij? Is de doos beschadigd? Of zijn de spullen in de doos beschadigd? Bel of ga dan meteen naar uw dokter of apotheker voor een nieuwe doos.

- ✓ **Controleer of u het medicijn heeft** dat uw dokter heeft voorgeschreven.

2 Laat de verpakking op kamertemperatuur komen, verzamel alle spullen en was uw handen

Wacht 15 minuten. Zo kunnen de voorgevulde spuit(en) en het medicijn op kamertemperatuur komen.

Het doet meer pijn als u een koud medicijn inspuit.



15 minuten

Pak de doos en de spullen die hieronder staan. Gebruik een schoon, plat oppervlak om uw spuit klaar te maken.

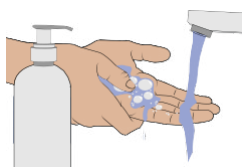


Naaldencontainer



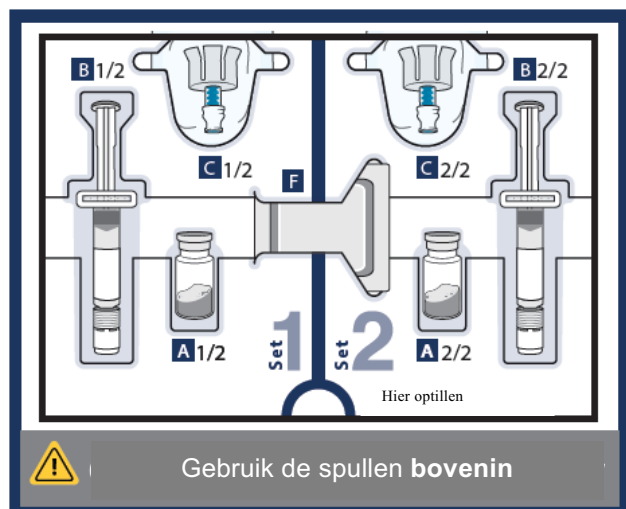
Gaasje, watje of verband

Was uw handen met water en zeep.

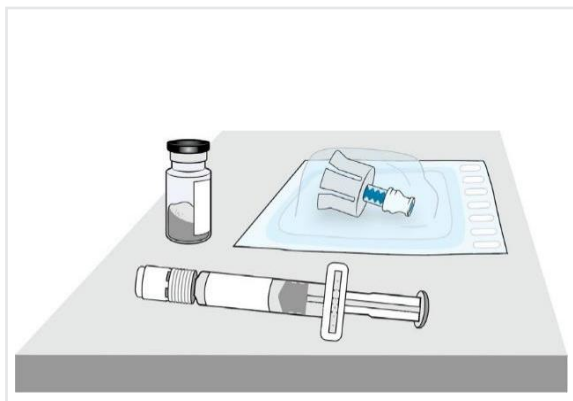


Meng het poeder en het oplosmiddel (mengen)

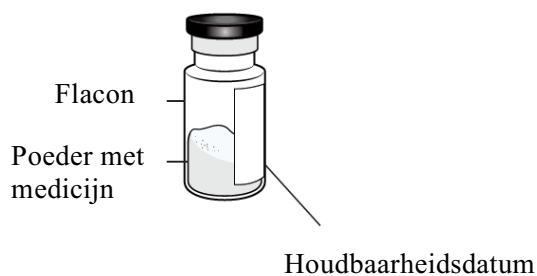
Begin met de spullen bovenin de doos



3 Haal 1 flacon, 1 voorgevulde spuit en 1 verbindingstuk uit de verpakking



4a Controleer de flacon met poeder

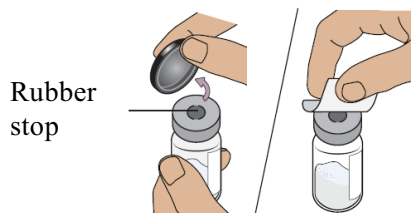


- ✓ Is de flacon niet beschadigd?
- ✓ Zitten er geen kleine stukjes (deeltjes) met een andere kleur in?
- ✓ Is de houdbaarheidsdatum niet voorbij?

Controleer **de houdbaarheidsdatum op de flacon**. Deze staat op het etiket.
Controleer het poeder. Dit moet wit tot gebroken wit zijn. Het kan als een soort koek in de flacon zitten of in kleinere stukjes gebroken zijn.

- ⚠ Is de houdbaarheidsdatum voorbij? Is de flacon beschadigd? Zitten er kleine stukjes (deeltjes) met een andere kleur in? Gebruik de flacon dan niet.

4b Verwijder de plastic dop en maak de flacon schoon

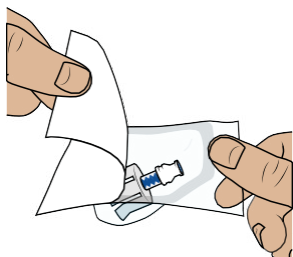


Verwijder de plastic dop. **Maak de rubber stop schoon** met een alcoholdoekje.

- ⚠ Zit er geen plastic dop op de flacon? Gebruik de flacon dan niet.
⚠ Raak de schoongemaakte rubber stop niet aan

Zet de flacon op een schoon, plat oppervlak.

5a Pak het verbindingsstuk en de flacon

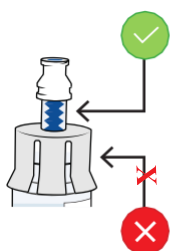


Haal het verbindingsstuk uit de doos.

Houd het verbindingsstuk
bij de blauwe hals vast



Om het verbindingsstuk vast te maken:



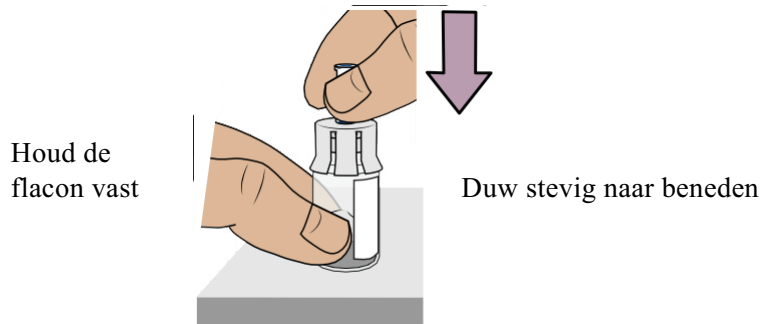
Houd het verbindingsstuk bij de blauwe hals vast

Houd het verbindingsstuk niet aan de onderkant vast

Houd het verbindingstuk vast bij de blauwe hals en houd dit recht boven de flacon.

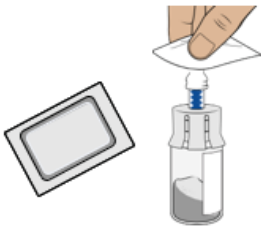
 Raak de binnenkant van het verbindingstuk niet aan. Zo blijft het verbindingstuk schoon en raakt u **geen scherpe delen aan**.

5b Maak het verbindingstuk vast aan de flacon



Houd de flacon met één hand vast. **Duw het verbindingstuk met uw andere hand stevig naar beneden** zodat deze op zijn plaats klikt. Soms is hierbij een beetje kracht nodig.

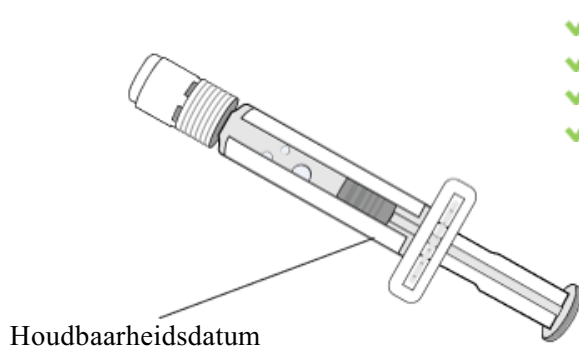
5c Maak het verbindingstuk schoon



Maak de bovenkant van het verbindingstuk schoon met een alcoholdoekje.

6 Controleer de voorgevulde spuit

Controleer de houdbaarheidsdatum op de voorgevulde spuit. Controleer of het steriele water in de voorgevulde spuit helder is.

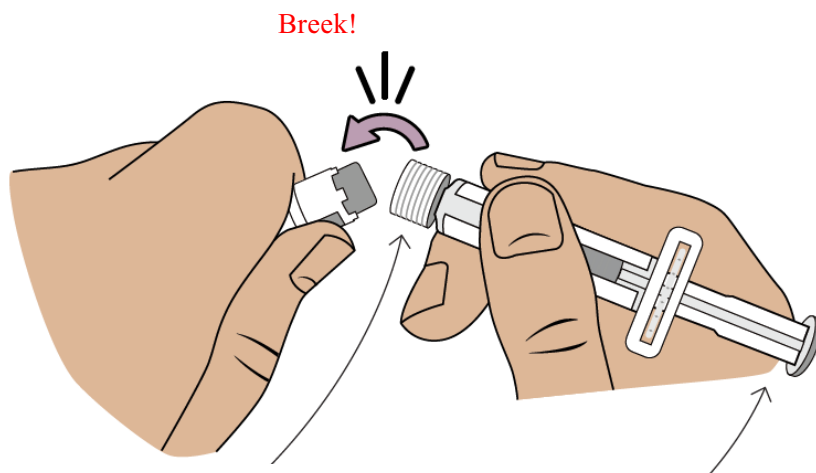


- ✓ Is de voorgevulde spuit niet beschadigd?
- ✓ Is de vloeistof helder?
- ✓ Zitten er geen kleine stukjes (deeltjes) in de vloeistof?
- ✓ Is de houdbaarheidsdatum niet voorbij?

 Zitten er kleine stukjes (deeltjes) in de vloeistof? Is de vloeistof niet helder? Is de houdbaarheidsdatum voorbij? Gebruik de spuit dan niet.

7 Breek de witte dop van de voorgevulde spuit af

Breek de witte dop van de voorgevulde spuit langs de stippellijn af.



⚠ Raak het uiteinde van de voorgevulde spuit niet aan. Dit is waar u de witte dop heeft afgebroken.

⚠ Duw niet op de zuiger. Want dan kunt u het steriele water morsen.

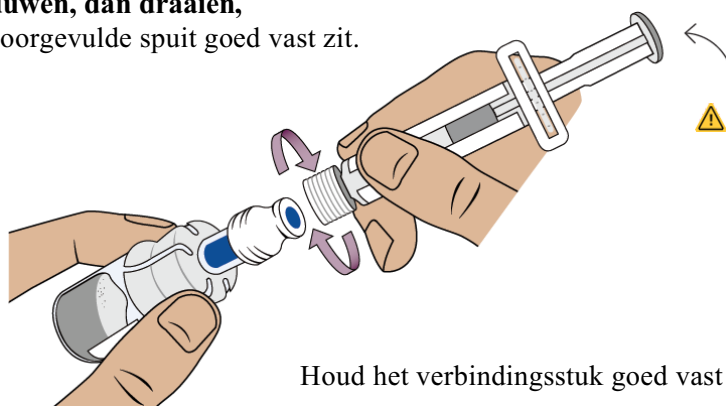
8 Maak de voorgevulde spuit vast aan het verbindingstuk

Pak de flacon met het verbindingstuk.

Houd het uiteinde van de voorgevulde spuit recht boven de blauwe cirkel van het verbindingstuk.

Duw en draai de voorgevulde spuit op de blauwe cirkel van het verbindingstuk totdat u niet meer verder kunt draaien. Houd het onderste gedeelte van het verbindingstuk tijdens het draaien goed vast.

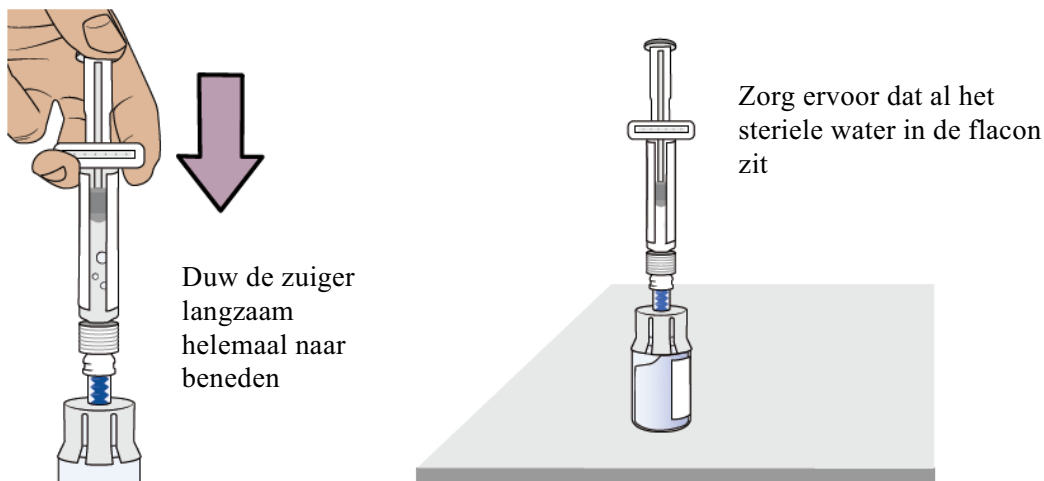
Eerst duwen, dan draaien,
tot de voorgevulde spuit goed vast zit.



⚠ Duw niet op de zuiger. Want dan kunt u het steriele water morsen.

Houd het verbindingstuk goed vast

9 Breng het steriele water uit de voorgevulde spuit over in de flacon



Duw de zuiger *langzaam* helemaal naar beneden. Al het steriele water komt nu in de flacon. De zuiger zal omhoog komen. Dit is normaal.

Zet de flacon met het verbindingstuk en de spuit op een plat oppervlak.

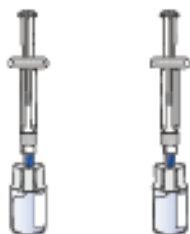
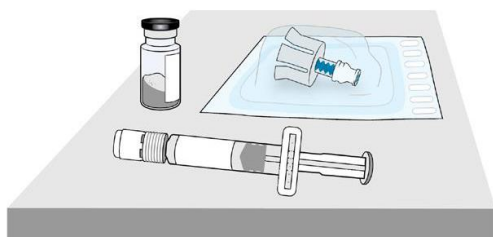
10 Maak de 2^{de} flacon, de 2^{de} voorgevulde spuit en het 2^{de} verbindingstuk klaar

Haal de 2^{de} flacon, de 2^{de} voorgevulde spuit en het 2^{de} verbindingstuk uit de doos.



Belangrijk:

Ga terug naar pagina 13 en herhaal stap 4 tot en met 9 om de 2^{de} flacon klaar te maken.



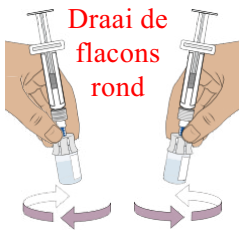
Flacon 1

Flacon 2

Controleer of u 2 flacons heeft klaargemaakt.

U moet 2 flacons klaargemaakt hebben voordat u door kunt gaan met stap 11.

11 Draai de flacons rond om het medicijn te mengen



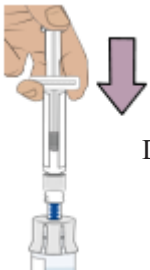
Schud de flacons niet.

Houd in iedere hand een flacon bij de voorgevulde spuit of het verbindingsstuk vast en **draai de flacons rustig in een cirkel** rond tot het poeder helemaal is opgelost. Dit kan tot **2 minuten** duren. **Niet schudden of hard bewegen.**



Is de vloeistof helder?
Zitten er geen klontjes in?
Zit er geen wit poeder meer in?

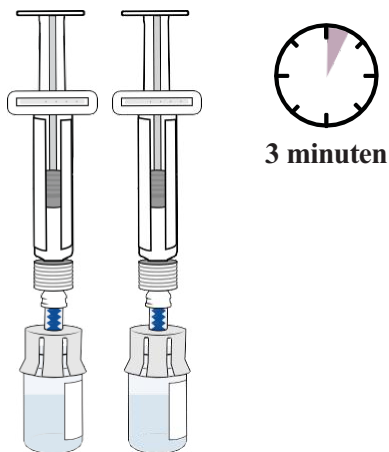
Wanneer het medicijn goed gemengd is, is de vloeistof helder. Is de vloeistof niet helder en kleurloos? Herhaal dan deze stap tot deze helder is.



Duw de zuiger helemaal naar beneden

Er kan een beetje vloeistof in de spuit teruggelopen zijn. De zuiger zal dan omhoog komen. Dit is normaal. **Druk daarom de zuiger in allebei de flacons weer helemaal naar beneden** om ervoor te zorgen dat alle vloeistof in de flacon komt.

12 Wacht tot de belletjes weg zijn



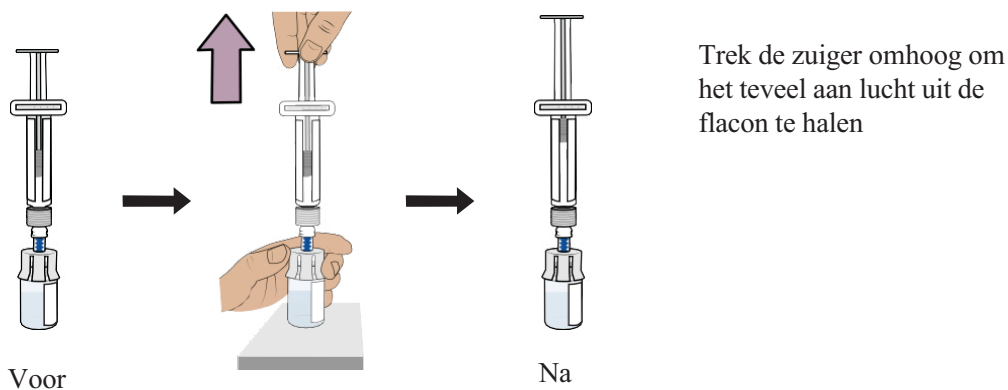
Laat de 2 flacons even staan. De belletjes zullen dan weggaan.

Dit kan tot 3 minuten duren.

- ⚠ Controleer voordat u verdergaat de vloeistof in de flacons:
- ✓ Is het helder tot melkachtig? Is het kleurloos tot licht bruineel?
 - ✓ Zitten er geen klontjes of poeder in?
 - ✓ Zitten er geen grote bellen in?

Er mag wel een klein beetje schuim (kleine belletjes) aan de randen van de flacons zitten.

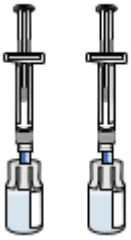
13 Haal het teveel aan lucht uit de flacons



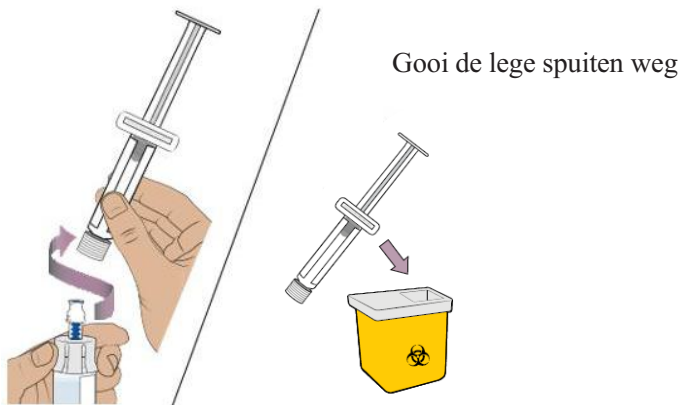
Begin met één van de flacons. Zet de flacon met het verbindingsstuk en de spuit rechtop. **Trek de zuiger langzaam omhoog** naar de bovenkant van de spuit. Let goed op dat u de zuiger niet uit de spuit trekt.

Tip: Met deze stap haalt u het teveel aan lucht uit de flacon. Dit zorgt er voor dat er minder druk in de flacon komt. Hierdoor zult u minder medicijn morsen als u de spuit van de flacon haalt.

- ⚠ **Belangrijk:** Doe deze stap voor **allebei** de flacons. Controleer of u **2 flacons** heeft klaargemaakt voordat u verdergaat.

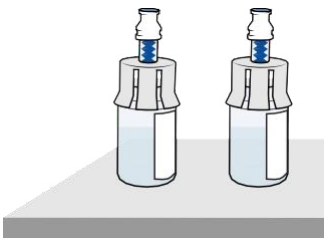


14 Haal de lege spuit van de flacons



Houd het onderste gedeelte van het verbindingstuk vast en draai de spuit van de flacon. Doe dit voor **allebei** de flacons. Het verbindingstuk blijft op de flacon zitten.

Gooi de **2** spuiten weg in de naaldencontainer.

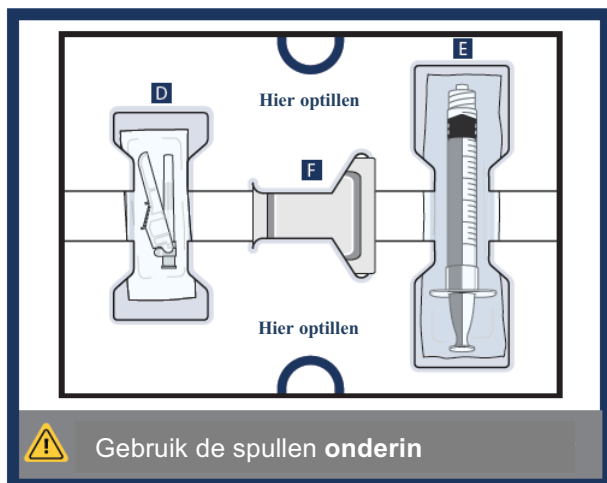


U heeft nu 2 flacons met het medicijn dat u moet inspuiten. Deze flacons gebruikt u bij de volgende stappen.

Voeg de 2 flacons samen (samenvoegen)

Voor de volgende stappen heeft u nodig:

- de 2 flacons met het medicijn
- de spullen die onderin de doos zitten



15 Maak de bovenkant van de verbindingstukken schoon

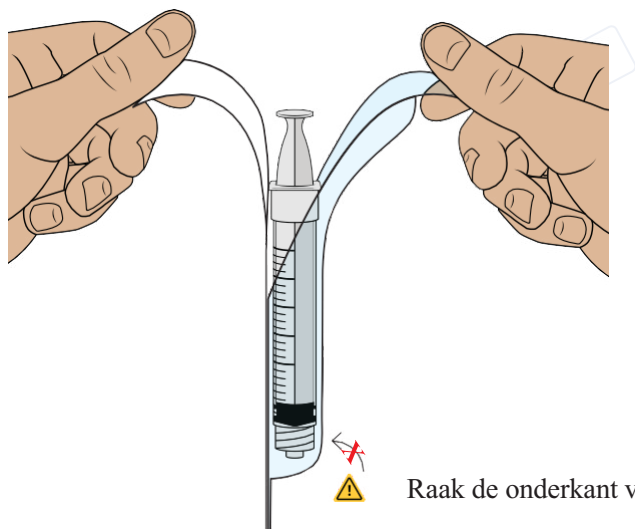
Maak met 2 nieuwe alcoholdoekjes de bovenkant van allebei de verbindingstukken schoon.



16 Haal de lege doseerspuit uit de verpakking

Haal de lege doseerspuit onder uit de doos. Open de verpakking aan de bovenkant. Raak de onderkant van de spuit niet aan.

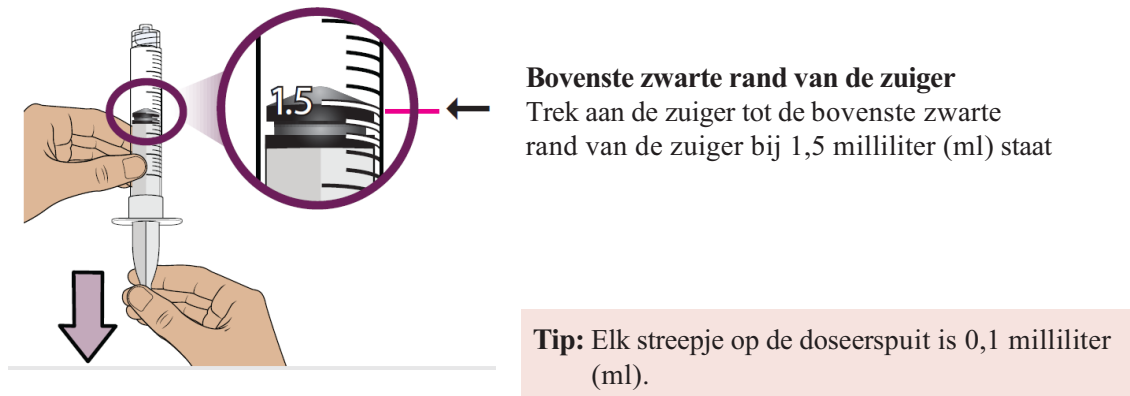
U gebruikt deze doseerspuit om de juiste hoeveelheid van het medicijn dat u nodig heeft af te meten. Uw dokter heeft u verteld hoeveel dat is.



17 Breng lucht in de doseerspuit

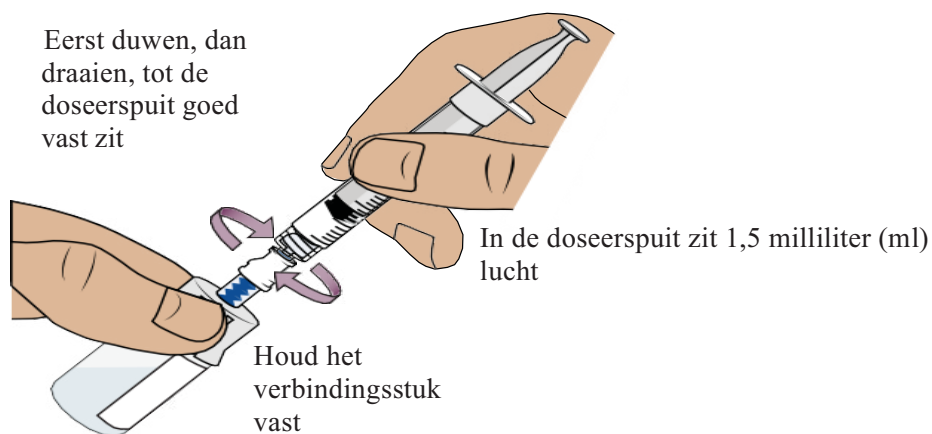
 Breng lucht in de doseerspuit. Dit zorgt er voor dat u het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft, goed kunt aflezen.

Houd de doseerspuit met één hand in het midden vast. Houd de spuit rechtop, met de zuiger aan de onderkant. Trek met uw andere hand de zuiger naar beneden. Er komt nu **lucht in de doseerspuit**. **Stop met trekken als u bij het maatstreepje van 1,5 milliliter (ml) bent.** U heeft nu 1,5 milliliter (ml) lucht in de spuit.



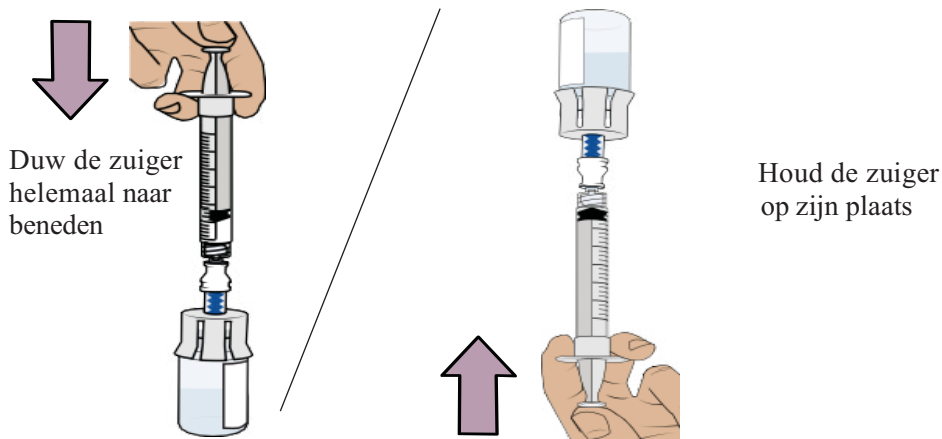
18 Maak de doseerspuit vast aan de flacon

Houd met één hand het onderste gedeelte van het verbindingstuk vast. Schroef met uw andere hand de doseerspuit erop en draai tot u niet meer verder kunt draaien.



19 Duw de lucht in de flacon en draai alles ondersteboven

Duw de zuiger **langzaam** helemaal naar beneden. Alle lucht uit de doseerspuit zit nu in de flacon. **Houd dan de zuiger op zijn plaats** met uw duim en draai alles ondersteboven.



20 Haal al het medicijn uit de 1^{ste} flacon

Houd de eerste flacon met het verbindingstuk en de doseerspuit ondersteboven. Trek de zuiger langzaam naar beneden. **Stop bij 1,5 milliliter (ml).**

Dit zorgt ervoor dat al het medicijn uit de flacon in de doseerspuit komt.

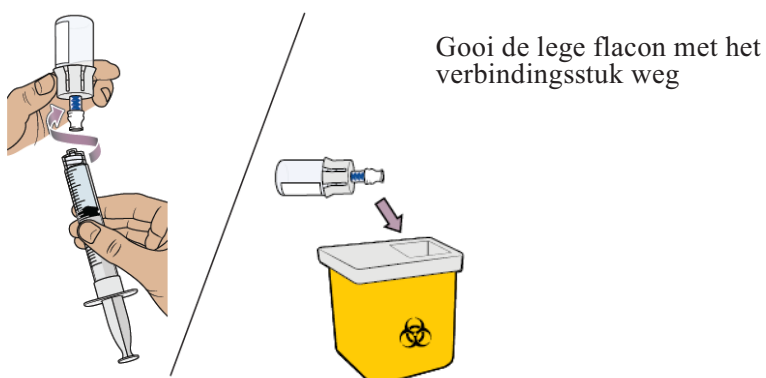
- ⚠ Trek de zuiger niet verder naar beneden. **Stop bij 1,5 ml.**
- ⚠ Trek de zuiger niet uit de doseerspuit.



21 Haal de doseerspuit van het verbindingstuk

Houd de zuiger met één hand op zijn plaats. Houd met uw andere hand het verbindingstuk vast en draai de gevulde doseerspuit van het verbindingstuk. U heeft nu een gevulde doseerspuit en een flacon met hieraan het verbindingstuk.

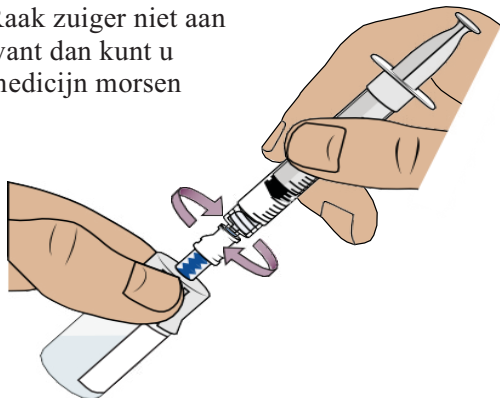
Gooi de **lege** flacon met het verbindingstuk weg in de naaldencontainer.



22 Maak de doseerspuit vast aan de 2^{de} flacon

Houd met één hand het onderste gedeelte van het verbindingsstuk van de 2^{de} flacon vast. Duw met uw andere hand de doseerspuit er op en draai tot u niet meer verder kunt draaien.

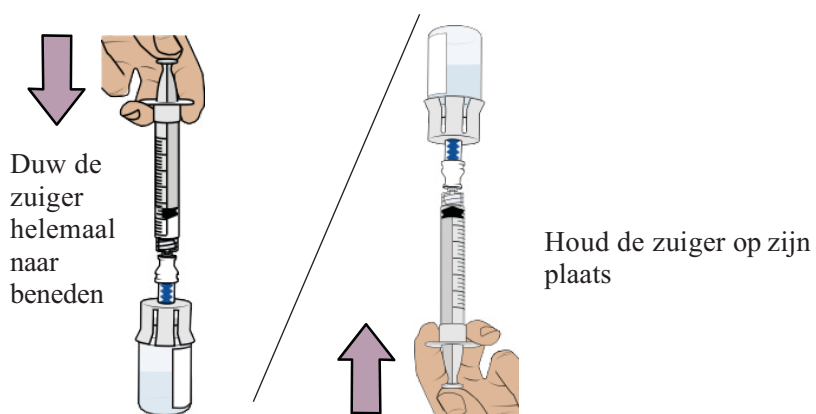
⚠ Raak zuiger niet aan want dan kunt u medicijn morsen



23 Spuit het medicijn in de 2^{de} flacon en draai alles ondersteboven

Duw de zuiger *langzaam* helemaal naar beneden. Hierdoor zorgt u ervoor dat **al het medicijn** uit de doseerspuit **in de flacon** komt. U weet dan zeker dat u de juiste hoeveelheid van het medicijn uit de flacon kunt krijgen. U heeft nu het medicijn uit flacon 1 en flacon 2 samengevoegd.

Houd dan de zuiger op zijn plaats met uw duim en draai alles ondersteboven.

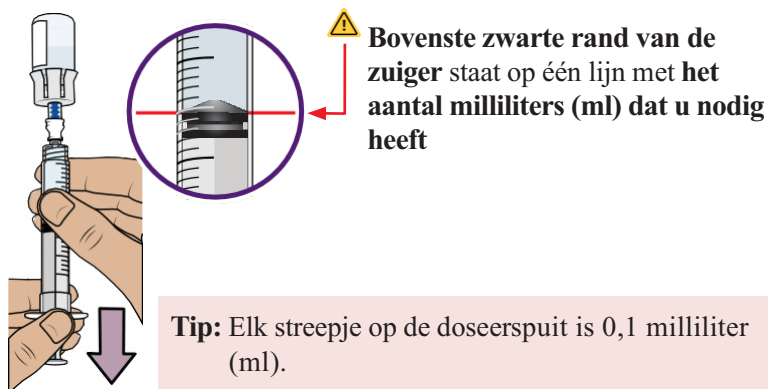


Uw medicijn in de doseerspuit krijgen (klaarmaken)

24 Trek de zuiger naar beneden om uw medicijn in de doseerspuit te krijgen

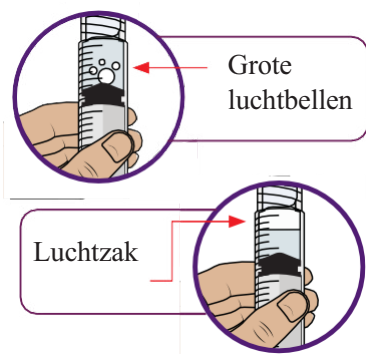
Houd de flacon met het verbindingsstuk en de doseerspuit ondersteboven. **Trek de zuiger langzaam naar beneden.**

Stop met trekken wanneer u bij het **aantal milliliters (ml) bent dat u nodig heeft**. Uw dokter heeft u verteld hoeveel dat is.



25 Controleer op luchtballen

Controleer of er grote luchtballen of een luchtzak in de spuit zitten. Deze lucht moet u uit de spuit halen. Volg hiervoor de volgende stappen.



26 Luchtballen en luchtzakken uit de spuit halen

Zitten er luchtballen of een luchtzak in de spuit? Houd de spuit dan ondersteboven en tik tegen de zijkant. De lucht zal naar boven gaan.

Duw de zuiger langzaam omhoog. Zo haalt u de lucht uit de spuit.



27 Controleer het aantal ml in de spuit

Heeft u het teveel aan lucht uit de spuit gehaald? **Controleer dan het aantal milliliters (ml).** Het aantal milliliters (ml) van uw medicijn moet hetzelfde zijn als het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft. Uw dokter heeft u verteld hoeveel dat is.

Is het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft niet hetzelfde als het aantal milliliters (ml) van het medicijn in de doseerspuit?

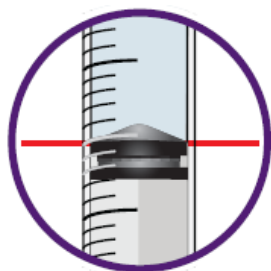
Trek de zuiger dan weer *langzaam* naar beneden. Zo krijgt u meer van het medicijn in uw spuit.



Herhaal de stappen 24 tot en met 26 tot het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft hetzelfde is als het aantal milliliters (ml) van het medicijn in de doseerspuit en er geen grote bellen in de spuit zitten.

28 Controleer het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft

Controleer het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft. Uw dokter heeft u verteld hoeveel dat is. Dit moet hetzelfde zijn als het aantal milliliters (ml) van het medicijn in de doseerspuit.



De bovenste zwarte rand van de zuiger moet op één lijn staan met **het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft**



Is het aantal milliliters (ml) dat u nodig heeft niet hetzelfde als het aantal milliliters (ml) van het medicijn in de doseerspuit? Herhaal dan de stappen 24 tot en met 27.

29 Haal de doseerspuit van het verbindingsstuk



Houd de zuiger met één hand op zijn plaats



Gooi de flacon met het verbindingsstuk weg

Houd de zuiger met één hand op zijn plaats. Houd met uw andere hand het verbindingstuk vast en draai de gevulde doseerspuit van het verbindingstuk. U heeft nu een gevulde doseerspuit en een flacon met hieraan het verbindingstuk.

Gooi de flacon met het verbindingstuk weg in de naaldencontainer.

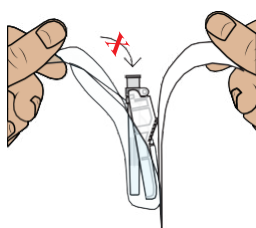


Leg de gevulde doseerspuit op een schoon, plat oppervlak.

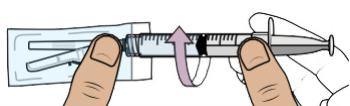
 Raak de onderkant van de doseerspuit niet aan. Dit is waar het verbindingstuk aan vast zat. Zorg ervoor dat de onderkant ook niet in contact komt met het oppervlak.

30 Maak de naald vast

 Raak de plaats voor de naald op de doseerspuit niet aan. Dit is waar eerst het verbindingstuk zat.



Haal de naald onder uit de doos en maak de verpakking aan de bovenkant open. Laat de naald in de verpakking zitten.



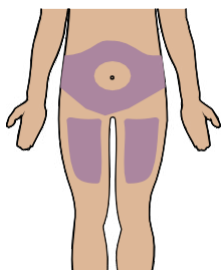
Pak de naald in de verpakking vast. Draai de naald via de open bovenkant van de verpakking **op de doseerspuit** tot u niet meer verder kunt draaien. Haal dan de verpakking van de naald.



Beweeg de beschermkap in de richting van de spuit tot deze in een ruime hoek op de spuit staat. Zoals op de tekening hierboven. Trek de beschermkap er niet af. Leg de doseerspuit met de naald op een schoon, plat oppervlak.

 Laat de dop op de naald zitten

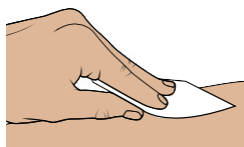
31 Kies uw prikplek en maak deze schoon



Kies een prikplek op uw buik of uw bovenbeen. Als u in uw buik prikt, moet de prikplek op meer dan 5 cm afstand van de navel zitten.

Kies elke keer dat u spuit een andere plek.

- ⚠ Is de huid op de prikplek beschadigd? Zitten er littekens of rode vlekken? Of is de prikplek gevoelig of blauw? Prik dan op een andere plek.
- ⚠ Prik niet door uw kleding heen.



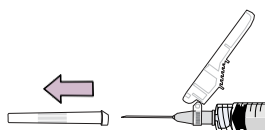
Maak de prikplek schoon met een nieuw alcoholdoekje.

- ⚠ Raak de schoongemaakte prikplek niet meer aan

U bent nu klaar om het medicijn in te spuiten.

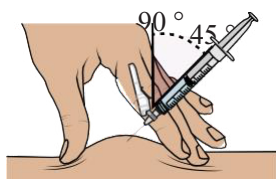
Spuut uw medicijn in (inspuiten)

32 Spuit uw medicijn in

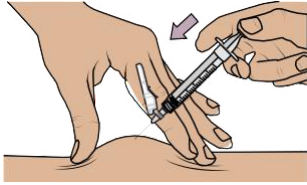


Trek de dop in een rechte beweging van de naald.
Gooi de dop weg.

- ⚠ Raak de zuiger van de doseerspuit niet aan tot u klaar bent om te spuiten. Anders verliest u medicijn.



Knijs met één hand voorzichtig een **huidplooi** samen op de prikplek en **blijf deze vasthouden**. Prik met uw andere hand de naald in een **vloeiende beweging** in de huidplooi, **in een hoek van 45 tot 90 graden (°)**. Dit helpt u om direct onder de huid te spuiten.

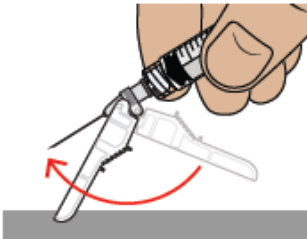


Duw de zuiger langzaam en met een constante druk helemaal naar beneden tot de doseerspuit leeg is.
Controleer of er geen medicijn meer in de doseerspuit zit.
 Laat nu de huidplooi los.

⚠ Blijf altijd met uw vingers uit de buurt van de naald.



Laat de zuiger ingeduwd in de spuit zitten en **haal de naald uit uw huid**. Doe dit onder dezelfde hoek als u hem in uw huid heeft geprikt.



Duw de beschermkap tegen een plat oppervlak om deze weer terug te bewegen tot u een 'klik' hoort. De beschermkap zit nu over de naald.



Gooi de doseerspuit en alle andere spullen die u gebruikt heeft weg in de naaldencontainer.

⚠ Laat de naald op de doseerspuit zitten.

Hoe gooit u Winrevair weg?

Gooi medicijnen, flacons, losse naalden of spuiten nooit zomaar weg in de vuilnisbak. Breng ze naar uw apotheek. Uw apotheek zorgt ervoor dat ze op een juiste manier vernietigd worden en niet in het milieu terechtkomen.

- Gooi alle gebruikte flacons, naalden, naalddoppen, en gebruikte spuiten weg in een naaldencontainer. Gooi ook flacons weg waar nog wat vloeistof in zit.
- Gooi de flacons met Winrevair, spuiten of naalden niet in de vuilnisbak.
- **Gebruik alle spullen maar 1 keer.** Alle spullen zijn wegwerpproducten en mogen maar één keer worden gebruikt.
- **Belangrijk:** Houd de naaldencontainer altijd buiten het zicht en bereik van kinderen en huisdieren.



Heeft u geen naaldencontainer? Dan kunt u een bakje gebruiken dat:

- is gemaakt van stevig plastic
- een deksel heeft dat goed sluit en waar geen scherpe voorwerpen uit kunnen komen of doorheen kunnen prikken
- rechtop en stevig blijft staan als u het gebruikt
- niet lekt
- een goed zichtbaar etiket heeft met een waarschuwing dat er gevaarlijk afval in zit

Gooi een volle naaldencontainer of een vol plastic bakje nooit zomaar weg. Breng het naar uw apotheek.

 Gebruik 1 naaldencontainer of 1 plastic bakje tot het vol is. Gebruik daarna een nieuwe.

Veelgestelde vragen

Wat moet ik doen als de prikplek bloedt?

Duw meteen een watje of gaasje op de prikplek en druk er een beetje op. Als het bloeden niet stopt, bel dan meteen uw dokter of apotheker.

Waar kan ik vinden hoeveel milliliters (ml) ik nodig heb?

Uw dokter vertelt u hoeveel milliliters (ml) u nodig heeft. Dit staat ook op uw recept. Kunt u het niet vinden? Bel of ga dan naar uw dokter of apotheker.

Wat moet ik doen als ik per ongeluk wat van het medicijn op mijn huid of mijn werkoppervlak mors?

Was uw huid of werkoppervlak meteen goed met water en zeep.

Wat moet ik doen als ik niet zeker weet of ik de hoeveelheid milliliters (ml) die ik nodig heb goed heb ingespoten?

Bel of ga dan naar uw dokter of apotheker.

Wat moet ik doen als de zuiger van mijn doseerspuit automatisch beweegt als ik probeer om het medicijn uit de flacon te halen?

De zuiger kan een beetje uit zichzelf bewegen als u uw doseerspuit met medicijn aan het vullen bent.

Houd de zuiger met één hand op zijn plaats. Zo kan de zuiger niet bewegen.

Draai met uw andere hand het verbindingstuk van de doseerspuit. Zodra het verbindingstuk van de doseerspuit is gedraaid, kunt u de zuiger veilig loslaten.

Wilt u niet dat de zuiger automatisch beweegt? Breng dan lucht in de flacon voordat u uw doseerspuit vult met medicijn. In stappen 17 tot 28 wordt dit uitgelegd.

Wat moet ik doen als er spullen beschadigd of niet goed meer zijn? De vloeistof is bijvoorbeeld verkleurd, niet helder of er zitten deeltjes in

Als er spullen beschadigd of niet goed meer zijn, gebruik ze dan niet. Bel uw dokter of apotheker voor een nieuwe doos.

Wat moet ik doen als mijn medicijn niet helder wordt na het mengen en ronddraaien?

Heeft u de flacon met de vloeistof ongeveer 2 minuten rondgedraaid? En heeft u het daarna 3 minuten laten staan? En is de vloeistof dan nog steeds niet helder? Of heeft het klontjes, of zit(ten) er poeder of kleine stukjes (deeltjes) in? Gebruik het dan niet. Bel uw dokter of apotheker voor een nieuwe doos.

Wat moet ik doen als het steriele water niet uit de voorgevulde spuit komt?

Controleer of het verbindingstuk goed vast zit op de flacon. Zit het niet goed vast? Houd de flacon dan vast en druk het verbindingstuk stevig naar beneden. Het verbindingstuk moet door de rubber stop van de flacon geprikt worden.

Wat moet ik doen als ik spullen heb laten vallen?

Gebruik geen spullen die beschadigd zijn. Twijfelt u? Bel uw dokter of apotheker voor een nieuwe doos.

Kan ik een verpakking gebruiken die niet in de koelkast bewaard is?

Is de ongebruikte doos lange tijd uit de koelkast geweest? Bel dan uw dokter of apotheker voordat u verdergaat.

Moet ik gemengd medicijn meteen gebruiken?

Heeft u het poeder met het water voor injecties uit de doos gemengd? Gebruik het medicijn dan binnen 4 uur. Is het langer dan 4 uur geleden dat u het medicijn gemengd heeft? Gooi dan alles weg wat u niet heeft gebruikt. Heeft u vragen of weet u het niet zeker? Bel dan uw dokter of apotheker.

Hoe kan ik hulp krijgen bij het klaarmaken en geven van mijn prik?

Heeft u vragen over hoe u Winrevair op de goede manier moet gebruiken? Of wilt u meer informatie? Bel of ga dan naar uw dokter of apotheker.

Neem voor alle andere informatie over dit medicijn contact op met uw dokter of apotheker, of de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. U vindt de gegevens van de lokale vertegenwoordiger in de bijsluiter: Informatie voor de patiënt.

Dit boekje is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Winrevair 45 mg poeder voor oplossing voor injectie Winrevair 60 mg poeder voor oplossing voor injectie sotatercept

▼ Dit medicijn is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw dokter, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw dokter, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Winrevair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Winrevair en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

U krijgt Winrevair als u last heeft van een hoge bloeddruk in de bloedvaten van uw longen. Dit heet pulmonale arteriële hypertensie of PAH. Als u PAH heeft, zijn de bloedvaten in uw longen vernauwd. Vernauwd betekent dat uw bloedvaten bijna dicht zitten. Uw hart moet harder werken om het bloed door deze bloedvaten te pompen. U voelt zich moe, u bent duizelig en u heeft moeite met ademen.

Winrevair werkt op de vernauwing in de bloedvaten in uw longen. Uw hart kan het bloed dan makkelijker naar uw longen pompen. Hierdoor wordt uw ziekte langzamer erger. Uw klachten door PAH kunnen verminderen en het helpt u langer te leven. De kans wordt kleiner dat u een longtransplantatie nodig heeft of dat u opgenomen moet worden in het ziekenhuis voor PAH.

Dit medicijn is alleen voor **volwassenen**. U krijgt dit medicijn samen met andere behandelingen voor PAH.

In Winrevair zit de werkzame stof sotatercept.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft vaker weinig bloedplaatjes in uw bloed. Bloedplaatjes zorgen voor een korstje op een wond.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Door Winrevair kunt u:

- meer hemoglobine in uw bloed krijgen. Hemoglobine is een eiwit in uw rode bloedcellen. Het brengt zuurstof door het lichaam.
- minder bloedplaatjes in uw bloed krijgen. Bloedplaatjes zorgen voor een korstje op een wond.
- meer kans hebben op een ernstige bloeding

Neem contact op met uw dokter of apotheker voordat u dit middel gebruikt of als u dit middel al gebruikt:

- als u **veel hemoglobine in uw bloed** heeft. Door veel hemoglobine kunt u eerder last krijgen van bloedpropjes. Een bloedpropje kan een bloedvat verstoppen. De eerste 5 keer dat u dit medicijn gaat gebruiken, zal uw dokter eerst uw bloed onderzoeken om te kijken hoeveel hemoglobine er in uw bloed zit. Als het nodig is, zal uw dokter dit langer doen. Uw dokter zal ook regelmatig uw bloed onderzoeken terwijl u dit medicijn gebruikt.
- als u **weinig bloedplaatjes in uw bloed** heeft. Door weinig bloedplaatjes kunt u snel last hebben van blauwe plekken, wondjes die lang blijven bloeden en bloedneuzen. De eerste 5 keer dat u dit medicijn gaat gebruiken, zal uw dokter eerst uw bloed onderzoeken om te kijken hoeveel bloedplaatjes er in uw bloed zitten. Als het nodig is, zal uw dokter dit langer doen. Uw dokter zal ook regelmatig uw bloed onderzoeken terwijl u dit medicijn gebruikt. Als u steeds weinig bloedplaatjes in uw bloed heeft, kunt u niet beginnen met dit medicijn.
- Heeft u:
 - steeds last van hoofdpijn
 - last van misselijkheid
 - u voelt zich zwak
 - zwarte poep of poep die op teer lijkt
 - bloed in uw poep
 - bloed bij het overgeven of hoesten
 - steeds last van buikkrampen
 - erge rugpijn
 - veel bloedverlies als u ongesteld bent (meer dan normaal)

U heeft misschien een ernstige bloeding. Dit kan gebeuren als u Winrevair gebruikt. Als u ook nog sommige andere medicijnen gebruikt, is de kans op een ernstige bloeding groter. Uw dokter vertelt u hoe u dit kunt herkennen. Bel of ga naar uw dokter als u hier last van heeft. U moet misschien naar het ziekenhuis, of u heeft misschien een bloedtransfusie of een andere behandeling nodig. Het kan levensbedreigend zijn.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit medicijn is niet voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. We weten nog niet of dit medicijn veilig is en werkt bij deze leeftijd.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast Winrevair nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere medicijnen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw dokter of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw dokter of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt.

Zwangerschap

Let op! Niet gebruiken als u zwanger bent. Dit medicijn is slecht voor de baby in uw buik. Voordat u dit medicijn mag gebruiken moet uw dokter een zwangerschapstest bij u doen. Gebruik altijd een condoom, de pil of een ander betrouwbaar middel om niet zwanger te worden als u Winrevair gebruikt. Blijf een condoom, de pil of een ander middel gebruiken tot minstens 4 maanden nadat u gestopt bent met dit medicijn. Overleg met uw dokter of apotheker welk middel om niet zwanger te worden het beste bij u past.

Bent u toch zwanger geworden terwijl u dit medicijn gebruikt? Bel of ga dan direct naar uw dokter.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding als u dit medicijn gebruikt. Dit medicijn is slecht voor uw baby en het is niet zeker of het in uw moedermelk komt. Bent u gestopt met Winrevair? Geef daarna nog minstens 4 maanden lang geen borstvoeding. Overleg met uw dokter of apotheker hoe u uw baby het beste kan voeden.

Vruchtbaarheid

Winrevair kan de vruchtbaarheid van vrouwen en mannen verminderen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit medicijn heeft geen of bijna geen invloed op hoe goed u kunt rijden en het gebruik van machines.

Winrevair bevat natrium

In dit medicijn zit minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per prik. Dit betekent dat het eigenlijk 'natriumvrij' is.

Winrevair bevat polysorbaat 80

In elke ml van de oplossing van dit medicijn zit 0,20 mg polysorbaat 80. U kunt hiervan een allergische reactie krijgen. Bent u ergens allergisch voor? Vertel dit dan aan uw dokter.

3. Hoe krijgt u dit middel?

U krijgt Winrevair 1 keer per 3 weken.

Hoeveel Winrevair krijgt u?

- Hoeveel Winrevair u krijgt, hangt af van uw gewicht en bloedonderzoeken. U begint met 0,3 mg/kg. Dit wordt verhoogd tot 0,7 mg/kg.
- Bij uw eerste 5 prikken zal uw dokter uw bloed onderzoeken. Als het nodig is, zal uw dokter dit langer doen. Uw dokter zal ook regelmatig uw bloed onderzoeken terwijl u Winrevair gebruikt. Zo weet uw dokter hoe het met u gaat en hoeveel van dit medicijn u het beste kunt gebruiken.
- Uw dokter kan u vertellen dat u meer of minder Winrevair moet krijgen en wanneer. En of u moet stoppen met Winrevair. Dit hangt af van hoe Winrevair bij u werkt.

Hoe krijgt u Winrevair?

U krijgt een prik met Winrevair net onder uw huid. U krijgt de prik in:

- **uw buik**, op meer dan 5 cm afstand van uw navel
- **uw bovenbeen**
- **uw bovenarm**

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

U krijgt dit medicijn van een zorgverlener. Daarom zult u eigenlijk altijd de goede hoeveelheid krijgen. Maar maakt u zich toch zorgen? Vertel dit dan meteen aan uw dokter, apotheker of verpleegkundige.

Heeft u een afspraak voor Winrevair gemist?

Heeft u uw afspraak om Winrevair te krijgen, gemist? Bel dan meteen uw dokter om een nieuwe afspraak te maken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit medicijn? Neem dan contact op met uw dokter, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen:

Bel of ga **meteen** naar uw dokter of apotheker als u last heeft van:

- makkelijk blauwe plekken krijgen
- wondjes die lang blijven bloeden
- een bloedneus

U kunt dan te weinig bloedplaatjes in uw bloed hebben. Uw dokter kan dit zien door uw bloed te onderzoeken.

Ook zal uw dokter regelmatig uw bloed onderzoeken om te kijken of u last heeft van:

- veel van een eiwit in uw rode bloedcellen. Dit eiwit heet hemoglobine. Het brengt zuurstof door het lichaam.

Deze bijwerkingen zijn ernstig. Meer dan 1 op de 10 gebruikers van dit medicijn kan hier last van krijgen.

Andere bijwerkingen

Bel of ga naar uw dokter of apotheker als u last heeft van deze bijwerkingen:

Zeer vaak. Meer dan 1 op de 10 gebruikers van dit medicijn kan last krijgen van:

- hoofdpijn
- een bloedneus
- spataderen of bloedvaatjes net onder uw huid zijn goed te zien. Bijvoorbeeld aan de binnenkant van uw enkels of in uw gezicht.
- diarree
- duizelig zijn
- huiduitslag
- bloedend tandvlees
- rugpijn
- een bloeding in uw maag of darmen (spijsverteringskanaal). U kunt last hebben van bloed bij het overgeven of bloed in uw poep

Vaak. Minder dan 1 op de 10 gebruikers van dit medicijn kan last krijgen van:

- hoge bloeddruk
- rode huid
- lichte of witte vlekken op uw huid (hypopigmentatie van de huid)
- jeuk op de prikplek
- ontsteking van de nieren, blaas, of plasbuis (urinewegsinfectie). U kunt last hebben van pijn in de onderrug, buikpijn of pijn bij het plassen.
- de bloedvaten in uw dikke darm zijn zwak of wijder dan normaal (angio-ectasie van de dikke darm)

Soms. Minder dan 1 op de 100 gebruikers van dit medicijn kan last krijgen van:

- bloed dat niet de normale route door de longen volgt. Dit kan ervoor zorgen dat uw lichaam minder zuurstof krijgt (intrapulmonale shunt)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Ophoping van vocht rond het hart (pericardeffusie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw dokter, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. Hoe bewaart u dit middel

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de flacon na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaar dit medicijn in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de flacon in de doos. Zo kan er geen licht bij komen.

Is het poeder met het steriele water voor injecties gemengd? Dan moet het medicijn binnen 4 uur gebruikt worden.

Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u medicijnen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is sotatercept. In elke flacon zit 45 mg of 60 mg sotatercept. Na mengen zit er in elke ml van de oplossing 50 mg sotatercept.
- De andere stoffen in dit middel zijn citroenzuurmonohydraat (E330), natriumcitraat (E331), polysorbaat 80 (E433) en sucrose. In rubriek 2 bij 'Winrevair bevat natrium' en 'Winrevair bevat polysorbaat 80' kunt u meer informatie vinden.

Hoe ziet Winrevair eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Winrevair is een poeder voor oplossing voor injectie. Het poeder is wit tot gebroken wit en zit in een glazen flacon van 2 ml. Er zit 45 mg of 60 mg sotatercept in een flacon.

Er zijn 2 verschillende verpakkingen van Winrevair 45 mg:

- Verpakking met 1 flacon met 45 mg poeder
- Verpakking met 2 flacons met 45 mg poeder

Er zijn 2 verschillende verpakkingen van Winrevair 60 mg:

- Verpakking met 1 flacon met 60 mg poeder
- Verpakking met 2 flacons met 60 mg poeder

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit medicijn contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

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

Latvija

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit medicijn is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau:
<https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Winrevair poeder voor oplossing voor injectie moet vóór gebruik gereconstitueerd worden en worden toegediend als 1 injectie. De hoeveelheid hangt af van het gewicht van de patiënt. In rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken staat een schema met de aanbevolen dosering.

Instructies voor reconstitutie

- Haal de verpakking uit de koelkast en wacht 15 minuten. Zo kan het geneesmiddel vóór bereiding op kamertemperatuur komen.
- Controleer de houdbaarheidsdatum op de injectieflacon. Het poeder is wit tot gebroken wit. Het kan als een soort koek in de injectieflacon zitten of in kleinere stukjes gebroken zijn.
- Haal de dop van de injectieflacon met het poeder. Maak de rubber stop schoon met een alcoholdoekje.
- Reconstitueer de inhoud van de injectieflacon met steriel water:
 - Voeg 1,0 ml steriel water toe aan elke injectieflacon met 45 mg Winrevair
 - Voeg 1,3 ml steriel water toe aan elke injectieflacon met 60 mg WinrevairNa reconstitutie komt er uit de 45 mg-injectieflacon een dosis van maximaal 0,9 ml. Uit de 60 mg-injectieflacon komt een dosis van maximaal 1,2 ml. Na reconstitutie is de uiteindelijke concentratie 50 mg/ml.
- Zwenk de injectieflacon rustig om het geneesmiddel te reconstitueren. Niet schudden of hard bewegen.
- Laat de injectieflacon tot 3 minuten staan. De belletjes gaan dan weg.
- Bekijk de gereconstitueerde oplossing. Als deze goed gemengd is, is de gereconstitueerde oplossing helder tot melkachtig en kleurloos tot licht bruingeel. Er mogen geen klontjes of poeder in zitten.
- Als er een verpakking met 2 injectieflacons is voorgeschreven, herhaal dan de stappen hierboven om de tweede injectieflacon klaar te maken.
- Gebruik de gereconstitueerde oplossing zo snel mogelijk, maar uiterlijk 4 uur na het mengen.

Instructies voor toediening

Winrevair moet worden toegediend met 1 SC injectie.

- Inspecteer de gereconstitueerde oplossing voordat u de doseerspuit klaarmaakt. De gereconstitueerde oplossing moet helder tot melkachtig en kleurloos tot licht bruingeel zijn. Er mogen geen klontjes of poeder in zitten.
- Trek het juiste volume op uit 1 of 2 injectieflacons Dit is afhankelijk van het gewicht van de patiënt.
- Kies een injectieplaats op de buik (op ten minste 5 cm afstand van de navel), het bovenbeen of de bovenarm. Maak deze plaats schoon met een alcoholdoekje. Kies voor elke injectie een andere plaats zonder littekens en die niet gevoelig of blauw is.
- Geef de SC injectie. Gooi de lege spuit weg. Gebruik de spuit niet opnieuw.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Zie rubriek 4.4 van de Samenvatting van de productkenmerken voor instructies over het terugvinden van de herkomst van biologicals.