

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Winrevair 45 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Winrevair 60 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Winrevair 45 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 45 mg sotaterceptu. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml roztoku 50 mg sotaterceptu.

Winrevair 60 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 60 mg sotaterceptu. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml roztoku 50 mg sotaterceptu.

Sotatercept je rekombinantný homodimérny fúzny proteín zložený z extracelulárnej domény ľudského receptora typu IIA pre aktivín (ActRIIA) viazanej na Fc doménu ľudského IgG1, produkovaný v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (prášok na injekciu).

Prášok: biely až takmer biely prášok.

Rozpúšťadlo: priehľadná bezfarebná voda na injekcie.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Winrevair je v kombinácii s inými liečbami pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) indikovaný na liečbu PAH dospelým pacientom s funkčnou triedou (*Functional Class*, FC) II, III a IV podľa WHO (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Winrevairom má začať a sledovať iba lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe PAH.

Dávkovanie

Winrevair sa podáva jedenkrát za 3 týždne ako jednorazová subkutánna injekcia podľa hmotnosti pacienta.

Odporúčaná úvodná dávka

Pred podaním prvej dávky je potrebné zistiť hladinu hemoglobínu (Hgb) a počet krvných doštičiek (pozri časť 4.4). Začatie liečby je kontraindikované, ak je počet krvných doštičiek trvalo $< 50 \times 10^9/l$ (pozri časť 4.3).

Liečba sa začína jednou dávkou 0,3 mg/kg (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1: Objem injekcie pre dávku 0,3 mg/kg

Rozsah hmotnosti pacienta (kg)	Objem injekcie (ml)*	Druh súpravy
30,0 – 40,8	0,2	Súprava obsahujúca 1 x 45 mg injekčnú liekovku
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	Súprava obsahujúca 1 x 60 mg injekčnú liekovku
157,5 – 174,1	1,0	
174,2 – 180,0	1,1	

*Koncentrácia rekonštituovaného roztoku je 50 mg/ml (pozri časť 6.6)

Odporúčaná cieľová dávka

Tri týždne po podaní jednorazovej úvodnej dávky 0,3 mg/kg sa má dávka po overení prijateľného Hgb a počtu krvných doštičiek (pozri časť 4.2 „Úpravy dávky v dôsledku zvýšenia hemoglobínu alebo zníženého počtu krvných doštičiek“) zvýšiť na odporúčanú cieľovú dávku 0,7 mg/kg. Liečba má pokračovať dávkou 0,7 mg/kg každé 3 týždne, pokiaľ nie sú potrebné úpravy dávky.

Tabuľka 2: Objem injekcie pre dávku 0,7 mg/kg

Rozsah hmotnosti pacienta (kg)	Objem injekcie (ml)*	Druh súpravy
30,0 – 31,7	0,4	Súprava obsahujúca 1 x 45 mg injekčnú liekovku
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	Súprava obsahujúca 1 x 60 mg injekčnú liekovku
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	Súprava obsahujúca 2 x 45 mg injekčné liekovky
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	Súprava obsahujúca 2 x 60 mg injekčné liekovky
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 a vyššie	2,4	

*Koncentrácia rekonštituovaného roztoku je 50 mg/ml (pozri časť 6.6)

Úpravy dávky v dôsledku zvýšenia hemoglobínu alebo zníženého počtu krvných doštičiek
Hgb a počet krvných doštičiek sa majú sledovať počas prvých 5 dávok alebo dlhšie, ak sú hodnoty nestabilné. Potom sa majú Hgb a počet krvných doštičiek kontrolovať každých 3 až 6 mesiacov a dávka sa má v prípade potreby upraviť (pozri časti 4.4 a 4.8).

Ak sa vyskytne čokoľvek z nasledujúceho, liečbu treba oddialiť o 3 týždne (t.j. oddialenie o jednu dávku):

- zvýšenie Hgb o $> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) od predchádzajúcej dávky a je nad hornou hranicou normy (*upper limit of normal*, ULN).
- zvýšenie Hgb o $> 2,48$ mmol/l (4 g/dl) od východiskového stavu.
- zvýšenie Hgb o $> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) nad ULN.
- zníženie počtu krvných doštičiek na $< 50 \times 10^9/l$.

Pred opätovným začatím liečby je potrebné znova zistiť Hgb a počet krvných doštičiek.

Pri oddialení liečby trvajúcom > 9 týždňov sa má liečba znovu začať s 0,3 mg/kg a po overení prijateľného Hgb a počtu krvných doštičiek sa má dávka zvýšiť na 0,7 mg/kg.

Pri oddialení liečby trvajúcom > 9 týždňov v dôsledku počtu krvných doštičiek trvalo $< 50 \times 10^9/l$ má lekár pred opätovným začatím liečby znovu prehodnotiť prínos/riziko pre pacienta.

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka, podajte ju čo najskôr. Ak nie je vynechaná dávka podaná v priebehu 3 dní od plánovaného dátumu, upravte rozvrh tak, aby sa zachoval 3-týždenný interval podávania.

Staršie osoby

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Na základe poruchy funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití sotaterceptu u pacientov s PAH s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Porucha funkcie pečene

Na základe poruchy funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia A až C) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Sotatercept sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Winrevairu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Winrevair je len na jednorazové použitie.

Pred použitím sa má rekonštituovať. Rekonštituovaný liek je číry až opalescenčný a bezfarebný až mierne hnedastožltý roztok.

Winrevair sa má podať subkutánnou injekciou do brucha (najmenej 5 cm od pupka), hornej časti ramena alebo hornej časti stehna. Nemá sa podávať do miest, ktoré sú zjazvené, citlivé alebo pomliaždené. Pri dvoch po sebe nasledujúcich injekciách sa nemá použiť rovnaké miesto vpichu.

Winrevair prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok je určený na použitie pod vedením zdravotníckeho pracovníka (ZP). Pacienti a opatrovatelia môžu podávať liek, keď sa to považuje za vhodné a keď od ZP absolvujú školenie, ako si rekonštituovať, pripraviť, odmerať a injekčne podať Winrevair prášok

a rozpúšťaadlo na injekčný roztok. ZP má pri nasledujúcej návšteve, krátko po zaškolení, potvrdiť, že pacient alebo opatrovatel' vie tieto kroky vykonať správne. ZP má tiež zvážiť opätovné potvrdenie techniky podávania pacienta alebo opatrovateľa, ak sa upraví dávka, ak pacient potrebuje inú súpravu, ak sa u pacienta rozvinie erytrocytóza (pozri časť 4.4) alebo kedykoľvek podľa uváženia ZP.

Podrobné pokyny na správnu prípravu a podávanie Winrevairu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s počtom krvných doštičiek trvalo $< 50 \times 10^9/l$ pred začatím liečby.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Erytrocytóza

Počas liečby sotaterceptom sa u pacientov pozorovalo zvýšenie Hgb. Závažná erytrocytóza môže zvýšiť riziko tromboembolických udalostí a syndrómu hyperviskozity. U pacientov s erytrocytózou, ktorí majú zvýšené riziko tromboembolických príhod, buďte opatrní. Hgb sa má monitorovať pred každou dávkou počas prvých 5 dávok alebo dlhšie, ak sú hodnoty nestabilné, a potom každých 3 až 6 mesiacov, aby sa zistilo, či sú potrebné úpravy dávky (pozri časti 4.2 a 4.8). Ak sa u pacienta rozvinie erytrocytóza, ZP má zvážiť prehodnotenie techniky podávania pacienta alebo opatrovateľa.

Závažná trombocytopenia

U niektorých pacientov, ktorí dostávali sotatercept, sa pozoroval znížený počet krvných doštičiek vrátane závažnej trombocytopenie (počet krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$). Trombocytopenia bola hlásená častejšie u pacientov, ktorí dostávali aj infúziu prostacyklínu (7,7 % až 24,5 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali infúziu prostacyklínu (0,0 % až 3,7 %) (pozri časť 4.8). Závažná trombocytopenia môže zvýšiť riziko krvácaných príhod. Počet krvných doštičiek sa má monitorovať pred každou dávkou počas prvých 5 dávok alebo dlhšie, ak sú hodnoty nestabilné, a potom každých 3 až 6 mesiacov, aby sa zistilo, či sú potrebné úpravy dávky (pozri časť 4.2).

Závažné krvácanie

V klinických štúdiách sa počas liečby sotaterceptom pozorovali závažné krvácané príhody (vrátane gastrointestinálneho, intrakraniálneho krvácania) u 4,3 % až 7,0 % pacientov (pozri časť 4.8). U pacientov so závažnými krvácanými príhodami bola väčšia pravdepodobnosť, že sú na základnej liečbe prostacyklínom a/alebo antitrombotikami, majú nízky počet krvných doštičiek alebo sú vo veku 65 rokov alebo starší. Pacientov treba poučiť o akýchkoľvek prejavoch a príznakoch straty krvi. Lekár má náležite vyhodnotiť a liečiť krvácané príhody. Sotatercept sa nemá podávať, ak sa u pacienta vyskytne závažná krvácaná príhoda.

Obmedzenie klinických údajov

Klinické štúdie nezahŕňali účastníkov s PAH spojenou s vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV), portálnou hypertenziou, schistozomózou alebo plúčnou venookluzívnou chorobou (*pulmonary veno occlusive disease*, PVOD).

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje 0,20 mg polysorbátu 80 v každom ml rekonštituovaného roztoku. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku sa pred začatím liečby odporúča vykonať tehotenský test. Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke, ak je liečba prerušená (pozri časť 5.3).

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití sotaterceptu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (zvýšenie postimplantačných strát, zníženie telesnej hmotnosti plodov a oneskorenia osifikácie) (pozri časť 5.3).

Winrevair sa neodporúča počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa sotatercept/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Nie je možné vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá.

Dojčenie sa má počas liečby a počas 4 mesiacov po poslednej dávke liečby prerušiť.

Fertilita

Na základe zistení u zvierat môže sotatercept narušiť fertilitu u žien a mužov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sotatercept nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie buď v štúdií STELLAR, ZENITH alebo HYPERION (najvyššia frekvencia spomedzi štúdií) boli epistaxa (45,3 %), bolesť hlavy (26,7 %), teleangiektázia (26,3 %), hnačka (25,6 %), zvýšená hladina hemoglobínu (15,1 %), trombocytopénia (15,1 %), závrat (14,7 %), bolesť chrbta (14 %), vyrážka (12,3 %), krvácanie z gastrointestinálneho traktu (11,6 %) a krvácanie z ďasien (10,5 %).

Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie boli trombocytopénia (< 1,2 %), epistaxa (< 1,2 %) a závrat (< 1,2 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu liečby boli epistaxa a teleangiektázia.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Bezpečnosť sotaterceptu sa hodnotila v placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 STELLAR, ZENITH a HYPERION, ktoré zahŕňali 163, 86 a 160 pacientov s PAH liečených sotaterceptom, v uvedenom poradí (pozri časť 5.1). Medián trvania liečby sotaterceptom bol 313 dní v štúdi STELLAR, 434,5 dňa v štúdi ZENITH a 442,5 dňa v štúdi HYPERION.

Tabuľka 3 uvádza nežiaduce reakcie hlásené pri sotatercepte v placebom kontrolovaných klinických štúdiách a v rámci sledovania po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sú zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	časté	infekcie močových ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	trombocytopénia ^{1,2} zvýšený hemoglobín ¹
Poruchy nervového systému	veľmi časté	závrat bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	neznáme	perikardiálna efúzia ¹
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi časté	epistaxa
	menej časté	intrapulmonálny skrat ³
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	hnačka krvácenie z d'asien ⁴ krvácenie z gastrointestinálneho traktu ^{4,5}
	časté	kolonická angioektázia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	teleangiektázia ¹ vyrážka
	časté	erytém hypopigmentácia kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté	bolesť chrbta ⁴
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	pruritus v mieste vpichu
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zvýšený krvný tlak ^{1,6}

¹ Pozri popis vybraných nežiaducich reakcií

² Zahŕňa pojmy „trombocytopénia“ a „znížený počet krvných doštičiek“

³ Pozri „Údaje o dlhodobej bezpečnosti“

⁴ Kategória frekvencie je založená na štúdi ZENITH

⁵ Zahŕňa pojmy „gastrointestinálne krvácenie“, „krvácenie z hornej časti gastrointestinálneho traktu“, „hemateméza“, „krvácenie z dolnej časti gastrointestinálneho traktu“, „hematochézia“, „rektálna hemorágia“, „meléna“ a „hemoragická gastritída“

⁶ Zahŕňa pojmy „hypertenzia“, „zvýšený diastolický krvný tlak“ a „zvýšený krvný tlak“

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšený hemoglobín

V štúdi STELLAR boli hlásené zvýšenia Hgb („zvýšený hemoglobín“ a „polycytémia“) u 8,6 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Na základe laboratórnych údajov sa stredne závažné zvýšenia Hgb ($> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) nad ULN) vyskytli u 15,3 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept.

V štúdiu ZENITH boli hlásené zvýšenia Hgb u 15,1 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Na základe laboratórnych údajov sa stredne závažné zvýšenia Hgb vyskytli u 7,1 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept.

V štúdiu HYPERION boli hlásené zvýšenia Hgb u 11,3 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Na základe laboratórnych údajov sa stredne závažné zvýšenia Hgb vyskytli u 5,7 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept.

Zvýšenia Hgb sa riešili úpravou dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Trombocytopénia

V štúdiu STELLAR bola hlásená trombocytopénia („trombocytopénia“ a „znížený počet krvných doštičiek“) u 10,4 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Závažné zníženie počtu krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$ sa vyskytlo u 3,1 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Trombocytopénia bola hlásená častejšie u pacientov, ktorí dostávali aj infúziu prostacyklínu (21,5 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali infúziu prostacyklínu (3,1 %).

V štúdiu ZENITH bola hlásená trombocytopénia u 15,1 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Závažné zníženie počtu krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$ sa vyskytlo u 6,0 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Trombocytopénia bola hlásená len u pacientov, ktorí dostávali aj infúziu prostacyklínu (24,5 %).

V štúdiu HYPERION bola hlásená trombocytopénia u 4,4 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Závažné zníženie počtu krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$ sa u pacientov, ktorí dostávali sotatercept, nevyskytlo. Trombocytopénia bola hlásená častejšie u pacientov, ktorí dostávali aj infúziu prostacyklínu (7,7 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali infúziu prostacyklínu (3,7 %).

Trombocytopénia sa riešila úpravou dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Teleangiektázia

V štúdiu STELLAR sa pozorovala teleangiektázia u 16,6 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Medián času do nástupu ochorenia bol 18,6 týždňa. Prerušenia liečby v dôsledku teleangiektázie sa vyskytli u 1 % pacientov v skupine so sotaterceptom.

V štúdiu ZENITH sa pozorovala teleangiektázia u 25,6 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Medián času do nástupu ochorenia bol 12,8 týždňa. Prerušenia liečby v dôsledku teleangiektázie sa v skupine so sotaterceptom nevyskytli.

V štúdiu HYPERION sa pozorovala teleangiektázia u 26,3 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Medián času do nástupu ochorenia bol 19,6 týždňa. Prerušenia liečby v dôsledku teleangiektázie sa vyskytli u 0,6 % pacientov v skupine so sotaterceptom.

Zvýšený krvný tlak

V štúdiu STELLAR bol hlásený zvýšený krvný tlak u 4,3 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. U pacientov, ktorí dostávali sotatercept, sa po 24 týždňoch zvýšil priemerný systolický krvný tlak oproti východiskovej hodnote o 2,2 mmHg a diastolický krvný tlak sa zvýšil o 4,9 mmHg.

V štúdiu ZENITH bol hlásený zvýšený krvný tlak u 2,3 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. U pacientov, ktorí dostávali sotatercept, sa po 24 týždňoch zvýšil priemerný systolický krvný tlak oproti východiskovej hodnote o 3,1 mmHg a diastolický krvný tlak sa zvýšil o 5,1 mmHg.

V štúdiu HYPERION bol hlásený zvýšený krvný tlak u 6,9 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. U pacientov, ktorí dostávali sotatercept, sa po 24 týždňoch zvýšil priemerný systolický krvný tlak oproti východiskovej hodnote o 3,6 mmHg a diastolický krvný tlak sa zvýšil o 4,5 mmHg.

Perikardiálna efúzia

U pacientov liečených sotaterceptom boli hlásené prípady novovzniknutej perikardiálnej efúzie alebo jej zhoršenia (vrátane tamponády srdca), a to napriek zlepšenej alebo stabilnej hemodynamike pri PAH. Väčšina prípadov bola hlásená u pacientov s PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva, s už existujúcou perikardiálnou efúziou alebo s obomi; väčšina pacientov dostávala aj analógy prostacyklínu.

Staršie osoby

S výnimkou krvávacích príhod (spoločná skupina nežiaducich udalostí klinického záujmu) neboli medzi podskupinami < 65-ročných a ≥ 65-ročných žiadne rozdiely v bezpečnosti.

V štúdií STELLAR sa vyskytli krvácavé príhody častejšie v podskupine starších pacientov so sotaterceptom (52 % oproti 31,9 % u < 65-ročných pacientov); pri žiadnej špecifickej krvácavej príhode sa však nezaznamenala žiadna výrazná nerovnováha medzi vekovými kategóriami. Závažné krvácanie sa vyskytlo u 3,6 % pacientov vo veku < 65 rokov a u 8,0 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov, ktorí dostávali sotatercept.

V štúdií ZENITH sa vyskytli krvácavé príhody častejšie v podskupine starších pacientov so sotaterceptom (73,3 % oproti 60,7 % u < 65-ročných pacientov). Závažné krvácanie sa vyskytlo u 3,6 % pacientov vo veku < 65 rokov a u 13,3 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov, ktorí dostávali sotatercept.

V štúdií HYPERION sa vyskytli krvácavé príhody častejšie v podskupine starších pacientov so sotaterceptom (55,9 % oproti 38 % u < 65-ročných pacientov). Závažné krvácanie sa vyskytlo u 2,2 % pacientov vo veku < 65 rokov a u 13,2 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov, ktorí dostávali sotatercept.

Údaje o dlhodobej bezpečnosti

Súhrnné údaje o dlhodobej bezpečnosti sú dostupné u 431 pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií fázy 2 a fázy 3 (PULSAR, SPECTRA a STELLAR). Väčšina týchto pacientov následne vstúpila do štúdie SOTERIA, prebiehajúcej otvorenej štúdie sledovania dlhodobej bezpečnosti a účinnosti sotaterceptu. Priemerné trvanie expozície bolo 173 týždňov, pričom maximálna expozícia bola 355 týždňov. Bezpečnostný profil bol vo všeobecnosti podobný profilu pozorovanému v pivotnej štúdií STELLAR. U účastníkov, u ktorých došlo k zhoršeniu hypoxémie napriek zlepšenej hemodynamike pri PAH, bol hlásený pravo-ľavý intrapulmonálny skrat.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V štúdií fázy 1 so zdravými dobrovoľníkmi sa u jedného účastníka s dávkou 1 mg/kg sotaterceptu vyskytlo zvýšenie Hgb spojené so symptomatickou hypertenziou, ktoré sa zlepšilo po flebotómii.

V prípade predávkovania u pacienta s PAH je potrebné pozorne sledovať zvýšenie Hgb a krvného tlaku a podľa potreby poskytnúť podpornú starostlivosť (pozri časti 4.2 a 4.4). Sotatercept nie je dialyzovateľný počas hemodialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzíva, antihypertenzíva na pľúcnu artériovú hypertenziu
ATC kód: C02KX06

Mechanizmus účinku

Sotatercept je inhibítor aktívínovej signalizácie s vysokou selektivitou pre aktívín A, dimérny glykoproteín, ktorý patrí medzi ligandy superrodiny transformujúceho rastového faktora- β (TGF- β). Aktívín A sa viaže na receptor typu IIA pre aktívín (ActRIIA), čím reguluje kľúčovú signalizáciu pri zápale, bunkovej proliferácii, apoptóze a homeostáze tkanív.

Hladiny aktívínu A sú u pacientov s PAH zvýšené. Väzba aktívínu na ActRIIA podporuje proliferatívnu signalizáciu, zatiaľ čo dochádza k zníženiu antiproliferatívnej signalizácie cez receptor typu II pre kostný morfogenetický proteín (BMPRII). Nerovnováha signalizácie ActRIIA-BMPRII, ktorá je základom PAH, vedie k hyperproliferácii vaskulárných buniek, čo spôsobuje patologickú remodeláciu steny pľúcnej artérie, zúženie arteriálneho lúmenu, zvýšenie pľúcnej vaskulárnej rezistencie a vedie k zvýšenému tlaku v pľúcnej artérii a dysfunkcii pravej komory.

Sotatercept pozostáva z rekombinantného homodimérneho fúzneho proteínu receptora typu IIA-Fc pre aktívín (ActRIIA-Fc), ktorý pôsobí ako lapač ligandov, ktorý zachytáva nadbytočný aktívín A a ďalšie ligandy pre ActRIIA, a tým inhibuje signalizáciu aktívínom. Výsledkom je, že sotatercept znovu nastolí rovnováhu proproliferatívnej (sprostredkovanej ActRIIA/Smad2/3) a antiproliferatívnej (sprostredkovanej BMPRII/Smad1/5/8) signalizácie, čím moduluje vaskulárnu proliferáciu.

Farmakodynamické účinky

Klinická štúdia fázy 2 (PULSAR) hodnotila pľúcnu vaskulárnu rezistenciu (PVR) u pacientov s PAH po 24 týždňoch liečby sotaterceptom. Pokles PVR oproti východiskovej hodnote bol významne väčší v skupinách so sotaterceptom 0,7 mg/kg a 0,3 mg/kg v porovnaní so skupinou s placebom. Rozdiel priemeru stanoveného metódou najmenších štvorcov (*least square*, LS) oproti východiskovej hodnote upravený na placebo bol $-269,4 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ (95 % IS: $-365,8$; $-173,0$) pre skupinu so sotaterceptom 0,7 mg/kg a $-151,1 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ (95 % IS: $-249,6$; $-52,6$) pre skupinu so sotaterceptom 0,3 mg/kg.

Na modeloch PAH u potkanov analóg sotaterceptu znižoval expresiu prozápalových markerov v stene pľúcnej artérie, znižoval prestup leukocytov, inhiboval proliferáciu endotelových buniek a buniek hladkého svalstva a podporoval apoptózu v postihnutej vaskulatúre. Tieto bunkové zmeny boli spojené s tenšími stenami ciev, reverznou remodeláciou artérie a pravej komory a zlepšenou hemodynamikou.

Imunogenita

Protilátky proti lieku (*anti-drug antibodies*, ADA) sa v štúdii STELLAR zistili u 27 % pacientov, v štúdii ZENITH u 43 % pacientov a v štúdii HYPERION u 40 % pacientov. Nepozoroval sa žiadny dôkaz vplyvu ADA na farmakokinetiku, účinnosť alebo bezpečnosť.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

STELLAR

Účinnosť sotaterceptu sa hodnotila u dospelých pacientov s PAH v pivotnej štúdii STELLAR. STELLAR bola dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, multicentrická klinická štúdia s paralelnými skupinami, v ktorej bolo 323 pacientov s PAH (FC II alebo III podľa WHO) randomizovaných v pomere 1:1 na sotatercept (úvodná dávka 0,3 mg/kg zvýšená na cieľovú dávku 0,7 mg/kg) ($n = 163$) alebo placebo ($n = 160$) podávané subkutánne jedenkrát za 3 týždne. Pacienti pokračovali vo svojej pridelenej liečbe v dlhodobom dvojito zaslepenom období liečby, kým všetci pacienti nedokončili 24. týždeň.

Účastníkmi tejto štúdie boli dospelí s mediánom veku 48,0 roka (rozsah: 18 až 82 rokov), z ktorých 16,7 % bolo vo veku ≥ 65 rokov. Medián hmotnosti bol 68,2 kg (rozsah: 38,0 až 141,3 kg); 89,2 % účastníkov bolo belochov a 79,3 % nebolo hispánskeho alebo latinskoamerického pôvodu; a 79,3 % boli ženy. Najčastejšími etiológiami PAH boli idiopatická PAH (58,5 %), hereditárna PAH (18,3 %) a PAH spojená s chorobami spojivového tkaniva (14,9 %), PAH spojená s jednoduchou vrodenou chorobou srdca s opravenými systémovo-pľúcnymi skratkami (5 %) alebo PAH indukovaná liekmi a toxínmi (3,4 %). Priemerný čas od diagnostikovania PAH po skríning bol 8,76 roka.

Väčšina účastníkov dostávala buď trojkombinačnú (61,3 %) alebo dvojkombinačnú (34,7 %) základnú liečbu PAH a viac ako jedna tretina (39,9 %) dostávala infúzie prostacyklínu. Podiel účastníkov vo FC II podľa WHO bol 48,6 % a vo FC III podľa WHO bol 51,4 %. Zo štúdie STELLAR boli vylúčení pacienti s diagnostikovanou PAH spojenou s HIV, PAH spojenou s portálnou hypertenziou, PAH spojenou so schistozomózou a PVOD.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola zmena oproti východiskovej hodnote v 24. týždni v 6-minútovom teste chôdzou (*6-Minute Walk Distance*, 6MWD). V skupine liečenej sotaterceptom bol v 24. týždni medián zmeny 6MWD upravenej na placebo oproti východiskovej hodnote 40,8 metra (95 % IS: 27,5; 54,1; $p < 0,001$). V podskupinách sa hodnotil aj medián zmien 6MWD upravených na placebo v 24. týždni. Účinok liečby bol konzistentný v rôznych podskupinách vrátane pohlavia, diagnostickej skupiny PAH, základnej liečby na začiatku štúdie, infúznej liečby prostacyklínom na začiatku štúdie, FC podľa WHO a východiskovej PVR.

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali zlepšenia viacložkového zlepšenia (*multicomponent improvement*, MCI), PVR, N-terminálneho fragmentu natriuretického peptidu typu pro-B (NT-proBNP), FC podľa WHO, čas do úmrtia alebo prvý výskyt udalostí klinického zhoršenia.

MCI bolo vopred definovaným koncovým ukazovateľom meraným podielom pacientov, ktorí v 24. týždni dosiahli v porovnaní s východiskovým stavom všetky tri nasledujúce kritériá: zlepšenie 6MWD (zvýšenie ≥ 30 m), zlepšenie NT-proBNP (pokles NT-proBNP ≥ 30 % alebo udržanie/dosiahnutie hladiny NT-proBNP < 300 ng/l) a zlepšenie FC podľa WHO alebo udržanie FC II podľa WHO.

Progresia ochorenia sa merala časom do úmrtia alebo prvého výskytu udalosti klinického zhoršenia. Udalosti klinického zhoršenia zahŕňali zaradenie do zoznamu čakateľov na transplantáciu pľúc a/alebo srdca súvisiace so zhoršením, potrebu začať záchrannú liečbu so schválenou základnou liečbou PAH alebo potrebu zvýšiť dávku infúzneho prostacyklínu o ≥ 10 %, potrebu atriálnej septostómie, hospitalizáciu pre zhoršenie PAH (≥ 24 hodín) alebo zhoršenie PAH (zhoršenie FC podľa WHO a zníženie 6MWD ≥ 15 %, pričom obe udalosti sa vyskytli v rovnakom čase alebo v rôznych časoch). Udalosti klinického zhoršenia a úmrtie sa zaznamenávali až do ukončenia návštevy posledného pacienta v 24. týždni (údaje do skončenia zberu údajov; medián trvania expozície 33,6 týždňa).

V 24. týždni 38,9 % pacientov liečených sotaterceptom vykazovalo zlepšenie MCI oproti 10,1 % v skupine s placebom ($p < 0,001$). Medián rozdielu v liečbe v PVR medzi skupinami so sotaterceptom a placebom bol $-234,6$ dyn*s/cm⁵ (95 % IS: $-288,4$; $-180,8$; $p < 0,001$). Medián rozdielu v liečbe v NT-proBNP medzi skupinami so sotaterceptom a placebom bol $-441,6$ pg/ml (95 % IS: $-573,5$; $-309,6$; $p < 0,001$). Zlepšenie vo FC podľa WHO oproti východiskovej hodnote sa vyskytlo u 29 % pacientov so sotaterceptom oproti 13,8 % s placebom ($p < 0,001$).

Liečba sotaterceptom viedla k 82 % zníženiu (HR 0,182; 95 % IS: 0,075; 0,441; $p < 0,001$) výskytu úmrtia alebo udalostí klinického zhoršenia v porovnaní s placebom (pozri tabuľku 4). Liečebný účinok sotaterceptu oproti placebo začal v 10. týždni a pokračoval počas trvania štúdie.

Tabuľka 4: Úmrtie alebo udalosti klinického zhoršenia v štúdií STELLAR

	Sotatercept (N = 163)	Placebo (N = 160)
Celkový počet účastníkov, u ktorých došlo k úmrtiu alebo aspoň k jednej udalosti klinického zhoršenia, n (%)	7 (4,3)	29 (18,1)
Posúdenie úmrtia alebo prvého výskytu udalostí klinického zhoršenia*, n (%)		
úmrtie	2 (1,2)	6 (3,8)
zaradenie do zoznamu čakateľov na transplantáciu pľúc a/alebo srdca súvisiace so zhoršením	1 (0,6)	1 (0,6)
potreba atriálnej septostómie	0 (0,0)	0 (0,0)
hospitalizácia pre zhoršenie PAH (≥ 24 hodín)	0 (0,0)	8 (5,0)
zhoršenie PAH [†]	4 (2,5)	15 (9,4)

* Účastník môže mať zaznamenané viac ako jedno hodnotenie pre jeho/jej prvú udalosť klinického zhoršenia. U 2 účastníkov dostávajúcich placebo a žiadneho účastníka dostávajúceho sotatercept sa zaznamenalo viac ako jedno hodnotenie pre ich prvú udalosť klinického zhoršenia. Táto analýza vylúčila zložku „potreba začať záchrannú liečbu schválenou liečbou PAH alebo potreba zvýšiť dávku infúzneho prostacyklínu o 10 % alebo viac“.

[†] Zhoršenie PAH je definované oboma nasledujúcimi udalosťami, ktoré sa vyskytnú kedykoľvek, aj keď sa začali v rôznych časoch v porovnaní s ich východiskovými hodnotami: (a) zhoršená funkčná trieda podľa WHO (II na III, III na IV, II na IV atď.); a (b) zníženie 6MWD o ≥ 15 % (potvrdené dvomi 6MWT vykonanými s odstupom najmenej 4 hodín, ale nie viac ako jedného týždňa).

N = počet účastníkov v populácii FAS (*full analysis set*, celý analyzovaný súbor); n = počet účastníkov v kategórii. Percentá sú vypočítané ako (n/N) x 100.

ZENITH

Účinnosť sotaterceptu sa hodnotila u dospelých pacientov s PAH vo FC III alebo IV podľa WHO s vysokým rizikom mortality v štúdií ZENITH. ZENITH bola dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná, multicentrická klinická štúdia s paralelnými skupinami, v ktorej bolo 172 pacientov randomizovaných v pomere 1:1 na sotatercept (úvodná dávka 0,3 mg/kg zvýšená na cieľovú dávku 0,7 mg/kg) (n = 86) alebo placebo (n = 86) podávané subkutánne jedenkrát za 3 týždne. Pacienti, u ktorých sa nevyskytla udalosť primárneho kompozitného koncového ukazovateľa, pokračovali v dvojito zaslepenom placebom kontrolovanom období liečby, kým pacienti, u ktorých sa vyskytla udalosť hospitalizácie pre zhoršenie PAH trvajúcej ≥ 24 hodín, boli vhodní na zaradenie do otvorenej štúdie dlhodobého sledovania (*long-term follow-up*, LTFU) SOTERIA.

Účastníkmi štúdie ZENITH boli dospelí s mediánom veku 57,5 roka (rozsah: 18 až 75 rokov), z ktorých 29,1 % bolo vo veku ≥ 65 rokov; 86,6 % účastníkov bolo belochov a 87,8 % nebolo hispánskeho alebo latinskoamerického pôvodu; a 76,7 % boli ženy. Skúmanými etiologiami PAH boli idiopatická PAH (50,0 %), PAH spojená s chorobami spojivového tkaniva (*connective tissue diseases*, CTD) (27,9 %), hereditárna PAH (10,5 %), PAH indukovaná liekmi alebo toxínmi (6,4 %) a PAH spojená s opravenými vrodenými skratkami (5,2 %). Priemerný čas od diagnostikovania PAH po skrining bol 7,68 roka. Účastníci dostávali buď trojkombinačnú (72,1 %) alebo dvojkombinačnú (27,9 %) základnú liečbu PAH a 59,3 % dostávalo infúzie prostacyklínu. Podiel účastníkov vo FC III podľa WHO bol 74,4 % a vo FC IV podľa WHO bol 25,6 %. Rizikové skóre REVEAL Lite 2 boli < 9 u 2,3 % účastníkov, 9 až 10 u 67,4 % účastníkov a ≥ 11 u 30,2 % účastníkov. Zo štúdie ZENITH boli vyradení pacienti s diagnostikovanou PAH spojenou s HIV, PAH spojenou s portálnou hypertenziou, PVOD alebo pľúcnou kapilárnou hemangiomatózou alebo zjavnými prejavmi kapilárneho a/alebo venózneho postihnutia.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol čas do prvej udalosti úmrtia z akejkoľvek príčiny, transplantácie pľúc alebo hospitalizácie pre zhoršenie PAH trvajúcej ≥ 24 hodín. Liečba sotaterceptom viedla k 76 % zníženiu (HR: 0,24; 95 % IS: 0,13; 0,43; $p < 0,0001$) výskytu prvej udalosti primárneho kompozitného koncového ukazovateľa (pozri tabuľku 5). V čase dátumu uzávierky údajov malo udalosť primárneho kompozitného koncového ukazovateľa menej účastníkov v skupine liečenej sotaterceptom (15 (17,4 %)) ako v skupine s placebom (47 (54,7 %)).

Medián času do prvej udalosti bol 9,6 mesiaca (95 % IS: 6,2; 14,8) v skupine s placebom. Kaplanove-Meierove krivky sa začali oddeľovať približne v 5. týždni a oddeľovanie sa prehlbovalo počas zvyšku trvania štúdie (pozri obrázok 1). Účinok liečby bol konzistentný v rôznych podskupinách vrátane veku, pohlavia, podtypu PAH (spojená s CTD oproti nespojená s CTD), FC podľa WHO, dvojkombinačnej oproti trojkombinačnej základnej liečby na začiatku štúdie, infúznej liečby prostacyklínom na začiatku štúdie, východiskovej PVR a východiskovej eGFR.

Tabuľka 5: Zložky primárneho koncového ukazovateľa v štúdiu ZENITH

	Sotatercept (N = 86) n (%)	Placebo (N = 86) n (%)	Pomer rizika (95 % IS) p-hodnota^a
Počet (%) účastníkov s ≥ 1 primárnou udalosťou počas štúdie ZENITH alebo po nej	15 (17,4)	47 (54,7)	0,24 (0,13; 0,43) < 0,0001
Prvá udalosť z kompozitného primárneho koncového ukazovateľa, podľa zložky ^b			
úmrtie z akejkoľvek príčiny ^c	6 (7,0)	3 (3,5)	
transplantácia pľúc	1 (1,2)	1 (1,2)	
hospitalizácia pre zhoršenie PAH trvajúca ≥ 24 hodín	8 (9,3)	43 (50,0)	
Účastníci s akoukoľvek udalosťou zo zložiek kompozitného ukazovateľa ^d			
úmrtie z akejkoľvek príčiny ^{c,e}	7 (8,1)	13 (15,1)	
transplantácia pľúc	1 (1,2)	6 (7,0)	
hospitalizácia pre zhoršenie PAH trvajúca ≥ 24 hodín	8 (9,3)	43 (50,0)	

^a Analýza primárneho kompozitného koncového ukazovateľa zahŕňa prvý výskyt posudzovanej udalosti morbidita-mortality do dátumu uzávierky údajov. Všetky úmrtia pred dátumom uzávierky údajov sú zahrnuté bez ohľadu na posudzovanie a či nastali počas štúdie ZENITH alebo po nej.

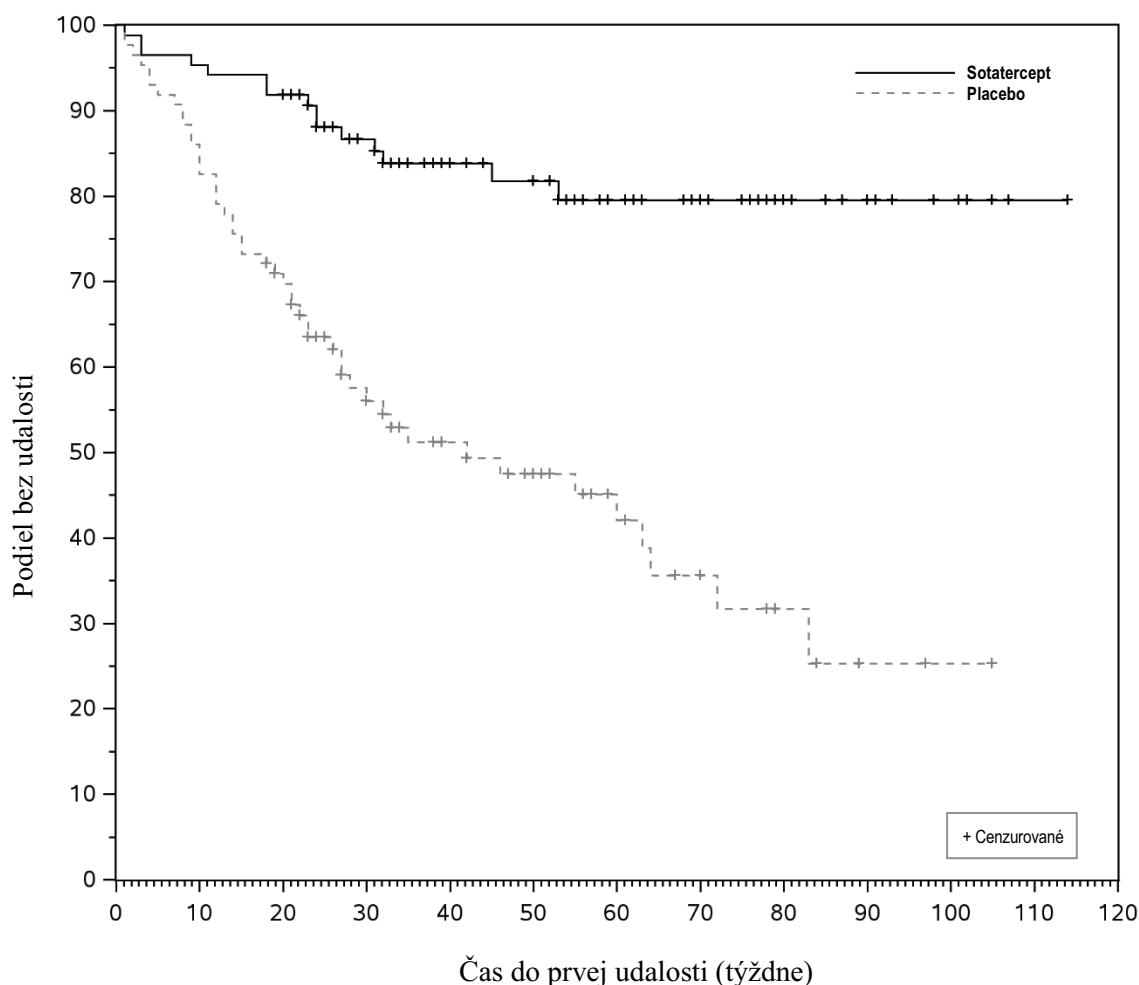
^b Účastníci, u ktorých sa vyskytla > 1 zložka, sa započítavajú len pod zložku, ktorá nastala ako prvá.

^c Zahŕňa všetky úmrtia do dátumu uzávierky údajov, okrem tých, ktoré sa vyskytli po transplantácii pľúc alebo po zaradení do štúdie SOTERIA.

^d Znázorňuje všetky zložky kompozitného primárneho koncového ukazovateľa ako samostatný výsledok. Účastník je zahrnutý vo viac ako jednom riadku, ak sa pozorovali viaceré udalosti, ktoré spĺňajú definíciu primárneho koncového ukazovateľa.

^e Zodpovedá prvému sekundárnemu koncovému ukazovateľu štúdie ZENITH.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka času do prvej udalosti úmrtia z akejkoľvek príčiny, transplantácie pľúc alebo hospitalizácie pre zhoršenie PAH trvajúcej ≥ 24 hodín v štúdiu 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 = počet účastníkov v riziku

Na základe výsledku primárneho koncového ukazovateľa bola štúdia ukončená v čase predbežnej analýzy pre priaznivú účinnosť. Primárna analýza prvého sekundárneho koncového ukazovateľa v hierarchickej testovacej stratégii, celkového prežívania (*overall survival*, OS), zahŕňala všetky úmrtia do dátumu uzávierky údajov, okrem tých, ktoré sa vyskytli po transplantácii pľúc alebo po zaradení do štúdie dlhodobého sledovania (pozri tabuľku 5). Bodový odhad HR pre OS bol v prospech skupiny liečenej sotaterceptom oproti skupine s placebom (HR: 0,42; 95 % IS: 0,17; 1,07; $p = 0,0313$), ale hranica štatistickej významnosti v rámci predbežnej analýzy ($p < 0,0021$) nebola prekročená.

Ďalšie sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali zlepšenia v prežívaní bez transplantácie, NT-proBNP, priemerného pľúcneho arteriálneho tlaku (*pulmonary arterial pressure*, PAP), PVR, 6MWD, srdcového výdaja a FC podľa WHO.

Bodový odhad pre prežívanie bez transplantácie bol v prospech skupiny liečenej sotaterceptom oproti skupine s placebom (HR: 0,34; 95 % IS: 0,15; 0,78). V 24. týždni bol medián rozdielu v liečbe v NT-proBNP medzi skupinami so sotaterceptom a placebom $-2\,339,1$ pg/ml (95 % IS: $(-3\,378,7$ až $-1\,299,4)$). Medián rozdielu v liečbe v priemernom PAP medzi skupinami so sotaterceptom a placebom bol $-21,2$ mm Hg (95 % IS: $-27,8$ až $-14,6$). Medián rozdielu v liečbe v PVR medzi skupinami so sotaterceptom a placebom bol $-339,6$ dyn*s/cm⁵ (95 % IS: $-511,1$ až $-168,1$). Medián rozdielu v liečbe v 6MWD medzi skupinami so sotaterceptom a placebom bol 63,0 m (95 % IS: 23,2 až 102,7). Medián rozdielu v liečbe v srdcovom výdaji medzi skupinou so sotaterceptom a placebom

bol 0,5 l/min (95 % IS: -0,2 až 1,2). Zlepšenie vo FC podľa WHO oproti východiskovej hodnote sa vyskytlo u 55,8 % pacientov v skupine so sotaterceptom oproti 27,9 % v skupine s placebom.

HYPERION

Účinnosť sotaterceptu u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou PAH (FC II alebo III podľa WHO, diagnostikovaná v rámci 12 mesiacov pred skrúingom) so stredným až vysokým rizikom progresie ochorenia sa hodnotila v štúdiu HYPERION. HYPERION bola globálna, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia, v ktorej bolo 320 pacientov randomizovaných v pomere 1:1 na sotatercept (úvodná dávka 0,3 mg/kg zvýšená na cieľovú dávku 0,7 mg/kg) (n = 160) alebo placebo (n = 160) podávané subkutánne jedenkrát za 3 týždne. Štúdia HYPERION bola predčasne ukončená na základe pozitívnych výsledkov predbežnej analýzy štúdie ZENITH a preskúmania celkového súboru údajov z klinického programu so sotaterceptom.

Účastníkmi tejto štúdie boli dospelí s mediánom veku 60,0 roka (rozsah: 18 až 88 rokov), z ktorých 40,6 % bolo vo veku ≥ 65 rokov; 86,3 % účastníkov bolo belochov, 76,6 % nebolo hispánskeho alebo latinskoamerického pôvodu; a 72,5 % boli ženy. Skúmanými etiologiami PAH boli idiopatická PAH (59,4 %), PAH spojená s CTD (30,3 %), hereditárna PAH (5,9 %), PAH indukovaná liekmi alebo toxínmi (2,5 %) a PAH spojená s jednoduchou vrodenou chorobou srdca s opravenými systémovo-pľúcnymi skratkami (najmenej 1 rok po oprave skratu (1,9 %)). Priemerný čas od diagnostikovania PAH bol 0,7 roka. Všetci účastníci dostávali buď dvojkombinačnú (72,2 %) alebo trojkombinačnú (27,8 %) základnú liečbu PAH a 16,6 % dostávalo infúzie prostacyklínu. Podiel účastníkov vo FC II podľa WHO bol 21,3 % a vo FC III podľa WHO bol 78,8 %. Rizikové skóre REVEAL Lite 2 boli < 6 u 20,6 % účastníkov, 6 až 7 u 50,9 % účastníkov a ≥ 8 u 28,1 % účastníkov. Rizikové skóre COMPERA 2 boli nízke u 1,9 % účastníkov, stredne nízke u 64,1 % účastníkov, stredne vysoké u 32,2 % účastníkov, vysoké u 1,6 % účastníkov a chýbali u 0,3 % účastníkov. Zo štúdie HYPERION boli vyradení účastníci s diagnostikovanou PAH spojenou s HIV, PAH spojenou s portálnou hypertenziou, PAH spojenou so schistosomiázou, PVOD a pľúcnou kapilárnou hemangiomatózou.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol čas do klinického zhoršenia (*time to clinical worsening*, TTCW), definovaný ako čas do úmrtia alebo do prvej potvrdenej udalosti morbidít. Udalosti tvoriace tento koncový ukazovateľ zahŕňali úmrtie z akejkoľvek príčiny, neplánovanú hospitalizáciu pre zhoršenie PAH trvajúcu ≥ 24 hodín, atriálnu septostómiu, transplantáciu pľúc a zhoršenie 6MWD oproti východiskovej hodnote v kombinácii aspoň s jedným z nasledujúcich: zhoršenie FC podľa WHO, prejavy/príznaky zhoršeného zlyhávania pravého srdca alebo pridanie novej základnej liečby PAH alebo zmena na parenterálnu cestu podávania.

V skupine liečenej sotaterceptom bolo riziko výskytu prvej udalosti klinického zhoršenia o 76 % nižšie v porovnaní so skupinou s placebom (HR: 0,24; 95 % IS: 0,14; 0,41; $p < 0,0001$) (pozri tabuľku 6). V skupine so sotaterceptom malo udalosť primárneho koncového ukazovateľa menej účastníkov (17 (10,6 %)) ako v skupine s placebom (59 (36,9 %)).

V skupine s placebom bol medián TTCW 23,0 mesiaca (95 % IS: 17,3; NR). Kaplanove-Meierove krivky ukázali skoré oddelenie začínajúce približne v 5. týždni a oddeľovanie sa prehľbovalo počas zvyšku trvania štúdie (pozri obrázok 2). Účinok liečby bol konzistentný v rôznych podskupinách: vek, pohlavie, podtyp PAH (idiopatická PAH, PAH spojená s CTD), dvojkombinačná alebo trojkombinačná základná liečba PAH, FC podľa WHO, infúzna liečba prostacyklínom oproti bez infúznej liečby prostacyklínom, PVR, eGFR, skóre REVEAL Lite 2, stredne nízke rizikové skóre COMPERA 2 oproti stredne vysokým rizikovým skóre COMPERA 2.

Tabuľka 6: Zložky primárneho koncového ukazovateľa v štúdiu HYPERION

	Sotatercept (N = 160) n (%)	Placebo (N = 160) n (%)	Pomer rizík (95 % IS) p-hodnota
Počet (%) účastníkov s ≥ 1 primárnou udalosťou počas štúdie HYPERION alebo po nej*	17 (10,6)	59 (36,9)	0,24 (0,14; 0,41) < 0,0001
Prvá udalosť z kompozitného primárneho koncového ukazovateľa, podľa zložky†			
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	7 (4,4)	5 (3,1)	
Neplánovaná hospitalizácia súvisiaca s PAH trvajúca > 24 hodín	2 (1,3)	12 (7,5)	
Atriálna septostómia	0	0	
Transplantácia pľúc	0	0	
Zhoršenie výkonnosti v cvičení z dôvodu PAH	8 (5,0)	46 (28,8)	
Účastníci s akoukoľvek udalosťou zo zložiek kompozitného ukazovateľa‡			
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	7 (4,4)	6 (3,8)	
Neplánovaná hospitalizácia súvisiaca s PAH trvajúca ≥ 24 hodín	3 (1,9)	14 (8,8)	
Atriálna septostómia	0	0	
Transplantácia pľúc	0	0	
Zhoršenie výkonnosti v cvičení z dôvodu PAH§	8 (5,0)	46 (28,8)	

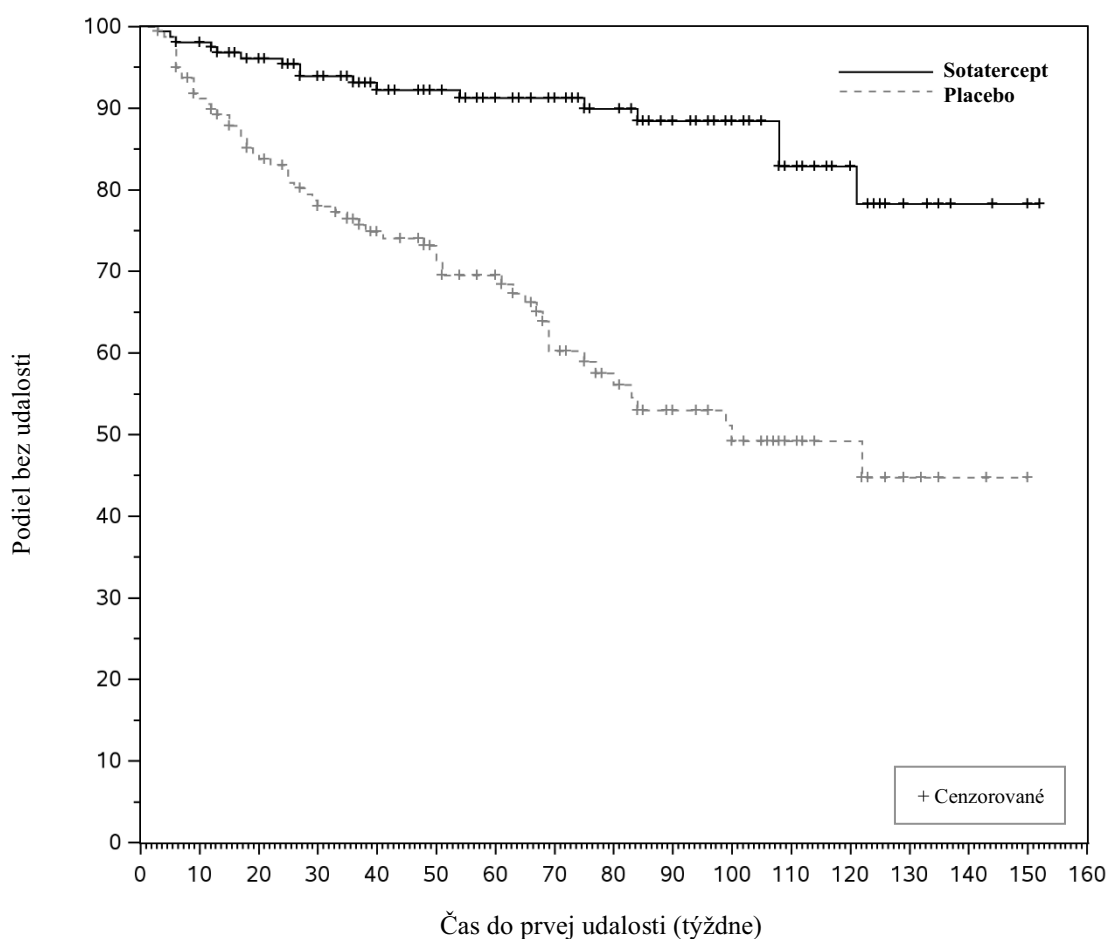
* Analýza primárneho kompozitného koncového ukazovateľa zahŕňa prvý výskyt posudzovanej udalosti klinického zhoršenia. Všetky úmrtia sú zahrnuté bez ohľadu na posudzovanie a bez ohľadu na to, či nastali počas štúdie HYPERION alebo po nej, okrem tých, ku ktorým došlo po zaradení do štúdie SOTERIA.

† Účastníci, u ktorých sa vyskytla > 1 zložka, sa započítavajú len pod zložku, ktorá nastala ako prvá. Účastníci, u ktorých sa ako prvá udalosť vyskytlo súčasne viacero zložiek, sa započítavajú pod každú príslušnú prvú zložku.

‡ Znázorňuje všetky zložky kompozitného primárneho koncového ukazovateľa ako samostatný výsledok. Účastník je zahrnutý vo viac ako jednom riadku, ak sa pozorovali viaceré udalosti, ktoré spĺňajú definíciu primárneho koncového ukazovateľa.

§ Definované ako zníženie 6MWD oproti priemeru zo skríningu v 2 po sebe idúcich testoch (ktoré musia mať od seba odstup najmenej 4 hodín) a aspoň 1 z nasledujúcich: zhoršenie FC podľa WHO, prejavy/príznaky zhoršeného zlyhávania pravého srdca; alebo pridanie/zmena základnej liečby PAH.

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka času do prvej klinickej udalosti zhoršenia v štúdiu HYPERION



n = počet osôb v riziku

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali zlepšenia viacložkového zlepšenia (*multicomponent improvement*, MCI), NT-proBNP, FC podľa WHO a 6MWD.

MCI sa meralo podielom účastníkov, ktorí v 24. týždni dosiahli v porovnaní s východiskovým stavom všetky nasledujúce: zlepšenie 6MWD (zvýšenie ≥ 30 m), zlepšenie NT-proBNP (pokles NT-proBNP ≥ 30 % alebo udržanie/dosiahnutie hladiny NT-proBNP < 300 ng/l) a zlepšenie vo FC podľa WHO alebo udržanie FC II podľa WHO. Pozorovaný podiel účastníkov bol pre každú zložku definovanú MCI vyšší v skupine so sotaterceptom v porovnaní so skupinou s placebom. Podiel účastníkov, ktorí splnili všetky tri kritériá MCI bol významne vyšší v skupine so sotaterceptom (29,4 %) oproti skupine s placebom (14,6 %) ($p = 0,003$). V 24. týždni bol medián rozdielu v liečbe v 6MWD medzi skupinami so sotaterceptom a placebom 21,4 m (95 % IS: 4,65; 38,24). Medián rozdielu v liečbe v NT-proBNP medzi skupinami so sotaterceptom a placebom bol -308,6 pg/ml (95 % IS: -434,84; -182,37). Zlepšenie vo FC podľa WHO oproti východiskovej hodnote sa vyskytlo u 55,2 % pacientov v skupine so sotaterceptom oproti 38,9 % pacientov v skupine s placebom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Winrevairom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientov s PAH v štúdiách fázy 2 a 3 PULSAR, SPECTRA a STELLAR bol geometrický priemer (% variačný koeficient (*coefficient of variation*, CV %)) plochy pod krivkou (*area under the curve*, AUC) v rovnovážnom stave pri dávke 0,7 mg/kg každé 3 týždne 171,3 $\mu\text{g}\times\text{d}/\text{ml}$ (34,2 %) a maximálna koncentrácia v rovnovážnom stave (C_{max}) 9,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (30 %). AUC a C_{max} sotaterceptu sa zvyšujú proporcionálne s dávkou. Rovnovážny stav sa dosiahne približne po 15 týždňoch liečby. Pomer akumulácie AUC sotaterceptu bol približne 2,2. V štúdií fázy 3 ZENITH bola expozícia sotaterceptu u účastníkov s PAH konzistentná s vyššie uvedenými údajmi.

Absorpcia

Subkutánna (s.c.) lieková forma má na základe analýzy populačnej farmakokinetiky absolútnu biologickú dostupnosť približne 66 %. Maximálna koncentrácia sotaterceptu sa dosiahne pri mediáne času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie liečiva (T_{max}) približne 7 dní (rozsah od 2 do 8 dní) po viacnásobnom dávkovaní každé 4 týždne.

Distribúcia

Centrálny distribučný objem (CV%) sotaterceptu je približne 3,6 l (24,7 %). Periférny distribučný objem (CV%) je približne 1,7 l (73,3 %).

Biotransformácia

Sotatercept je katabolizovaný všeobecnými procesmi degradácie proteínov.

Eliminácia

Klírens sotaterceptu je približne 0,18 l/deň. Geometrický priemer terminálneho polčasu (CV%) je približne 21 dní (33,8 %).

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie a etnický pôvod

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike (FK) sotaterceptu na základe veku (18 až 81 rokov), pohlavia alebo etnického pôvodu (82,9 % belochov, 3,1 % černocho, 7,1 % Ázijcov a 6,9 % iných).

Telesná hmotnosť

Klírens a centrálny distribučný objem sotaterceptu sa zvyšujú so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Odporúčaný dávkovací režim založený na hmotnosti vedie ku konzistentným expozíciám sotaterceptu.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika sotaterceptu bola porovnateľná u pacientov s PAH s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR v rozmedzí od 30 do 89 ml/min/1,73 m²) a tých s normálnou funkciou obličiek (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m²). Ťažká porucha funkcie obličiek (eGFR v rozmedzí od 15 do 30 ml/min/1,73 m², n = 3) nemala vplyv na FK sotaterceptu. Okrem toho je FK sotaterceptu porovnateľná medzi pacientmi bez PAH s konečným štádiom ochorenia obličiek (*end-stage renal disease*, ESRD) (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) a pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Sotatercept nie je dialyzovateľný počas hemodialýzy. K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití sotaterceptu u pacientov s PAH s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Porucha funkcie pečene

Sotatercept sa neskúmal u pacientov s PAH s poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia A až C). Nepredpokladá sa, že by porucha funkcie pečene ovplyvňovala metabolizmus sotaterceptu, pretože sotatercept sa metabolizuje prostredníctvom bunkového katabolizmu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

So sotaterceptom sa nevykonali žiadne štúdie karcinogenity alebo mutagenity.

Toxicita po opakovanom podávaní

Najdlhšie štúdie s.c. toxicity trvali u potkanov 3 mesiace a u opíc 9 mesiacov. U potkanov zahŕňali nežiaduce nálezy degeneráciu eferentných kanálikov/semenníkov, kongesciu/nekrózu nadobličiek a membranoproliferatívnu glomerulonefritídu a tubulointersticiálnu nefritídu v obličkách. Zmeny obličiek neboli po 1-mesačnom období zotavenia reverzibilné. U opíc zahŕňali nežiaduce zmeny zvýšenú intersticiálnu matrix na kortikomedulárnom spojení, zníženú veľkosť glomerulárnych klbk, glomerulonefritídu a tubulointersticiálnu nefritídu v obličkách. Zmeny v obličkách u opíc čiastočne ustúpili po 3-mesačnom období zotavenia. Pri hladine bez pozorovaných nežiaducich účinkov (*no observed adverse effect level*, NOAEL) u potkanov a opíc boli expozície sotaterceptu ≤ 2 -násobkom klinickej expozície pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí (*maximum recommended human dose*, MRHD). Ďalšie nálezy, ktoré sa vyskytli pri hraničných klinických expozíciách u opíc, zahŕňali zápalové infiltráty pečene, lymfoidnú depléciu v slezine a zápalové infiltráty v choroidálnom plexe.

Reprodukčná toxicita

V štúdií fertility u samíc sa predĺžilo trvanie estrálneho cyklu, znížili sa miery gravidity, došlo k zvýšeniu strát pred implantáciou a po nej a k zmenšeniu veľkosti živého vrhu. Pri NOAEL pre koncové ukazovatele samičej fertility bola expozícia sotaterceptu 2-násobkom klinickej AUC pri MRHD.

U samcov došlo k ireverzibilným histologickým zmenám v eferentných kanálikoch, semenníkoch a nadsemenníkoch. Histomorfologické zmeny v semenníkoch potkanov korelovali so zníženým indexom fertility, ktorý sa zvrátil počas 13-týždňového obdobia bez liečby. NOAEL pre histologické zmeny semenníkov nebola stanovená a NOAEL pre funkčné zmeny samčej fertility predstavuje systémovú expozíciu 2-násobku klinickej expozície pri MRHD.

V štúdiách embryo-fetálnej vývinovej toxicity zahŕňali účinky na potkanoch a králikoch zníženie počtu živých plodov a telesnej hmotnosti plodov, oneskorenie osifikácie a zvýšenie resorpcií a postimplantačných strát. Len u potkanov sa vyskytli aj zmeny na kostre (zvýšený počet nadpočetných rebier a zmeny v počte hrudných alebo bedrových stavcov). Pri NOAEL boli expozície sotaterceptu u potkanov 2-násobkom klinickej expozície pri MRHD a u králikov 0,4-násobkom.

V štúdií pre- a postnatálneho vývinu u potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky súvisiace so sotaterceptom u mláďat prvej filiálnej generácie (F1) od samíc, ktorým sa počas gravidity podávali dávky pri odhadovaných expozíciách až do 2-násobku MRHD. U mláďat F1 od samíc, ktorým sa podávali dávky počas laktácie, koreloval pokles hmotnosti mláďat s oneskorením sexuálneho dospievania. NOAEL pre účinky na rast a dospievanie mláďat predstavuje systémovú expozíciu 0,6-násobku klinickej expozície pri MRHD.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

kyselina citrónová, monohydrát (E330)
citrónan sodný (E331)
polysorbát 80 (E433)
sacharóza

Rozpúšťadlo

voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

4 roky

Po rekonštitúcii

Biochemická a biofyzikálna stabilita počas používania boli preukázané počas 4 hodín pri 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite alebo nie neskôr ako 4 hodiny po rekonštitúcii.

Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Winrevair 45 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Injekčná liekovka s objemom 2 ml zo skla typu I uzavretá brómbutylovou gumovou zátkou s polymérovým povlakom a hliníkovým tesnením s limetkovo zeleným polypropylénovým vyklápacím viečkom obsahujúca 45 mg sotaterceptu.

Naplnená injekčná striekačka (zásobník zo skla typu I uzavretý brómbutylovou gumovou zátkou) s 1 ml rozpúšťadla.

Winrevair 60 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Injekčná liekovka s objemom 2 ml zo skla typu I uzavretá brómbutylovou gumovou zátkou s polymérovým povlakom a hliníkovým tesnením s purpurovočerveným polypropylénovým vyklápacím viečkom obsahujúca 60 mg sotaterceptu.

Naplnená injekčná striekačka (zásobník zo skla typu I uzavretý brómbutylovou gumovou zátkou) s 1,3 ml rozpúšťadla.

Winrevair prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok je dostupný v nasledujúcich veľkostiach balenia:

- Súpravy obsahujúce 1 injekčnú liekovku so 45 mg prášku, 1 naplnenú injekčnú striekačku s 1,0 ml rozpúšťadla, 1 dávkovaciu injekčnú striekačku s dielikmi po 0,1 ml, 1 adaptér na injekčnú liekovku (13 mm), 1 injekčnú ihlu a 4 alkoholové tampóny.

- Súpravy obsahujúce 2 injekčné liekovky so 45 mg prášku, 2 naplnené injekčné striekačky s 1,0 ml rozpúšťadla, 1 dávkovaciu injekčnú striekačku s dielikmi po 0,1 ml, 2 adaptéry na injekčnú liekovku (13 mm), 1 injekčnú ihlu a 8 alkoholových tampónov.
- Súpravy obsahujúce 1 injekčnú liekovku so 60 mg prášku, 1 naplnenú injekčnú striekačku s 1,3 ml rozpúšťadla, 1 dávkovaciu injekčnú striekačku s dielikmi po 0,1 ml, 1 adaptér na injekčnú liekovku (13 mm), 1 injekčnú ihlu a 4 alkoholové tampóny.
- Súpravy obsahujúce 2 injekčné liekovky so 60 mg prášku, 2 naplnené injekčné striekačky s 1,3 ml rozpúšťadla, 1 dávkovaciu injekčnú striekačku s dielikmi po 0,1 ml, 2 adaptéry na injekčnú liekovku (13 mm), 1 injekčnú ihlu a 8 alkoholových tampónov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Výber vhodnej súpravy lieku

Ak si hmotnosť pacienta vyžaduje použitie dvoch 45 mg alebo dvoch 60 mg injekčných liekoviek, má sa použiť súprava s 2 injekčnými liekovkami namiesto dvoch súprav s 1 injekčnou liekovkou, aby sa eliminovala potreba viacerých injekcií (pozri časť 6.5).

Pokyny na rekonštitúciu a podávanie

Winrevair prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok sa má pred použitím rekonštituovať a podať ako jedna injekcia podľa hmotnosti pacienta (pozri časť 4.2).

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie lieku pozri v samostatnej brožúrke Návod na použitie, ktorá je súčasťou súpravy. Prehľad pokynov na rekonštitúciu a podávanie je uvedený nižšie.

Rekonštitúcia

- Vyberte súpravu z chladničky a pred prípravou počkajte 15 minút, kým naplnená injekčná striekačka (naplnené injekčné striekačky) a liek dosiahnu izbovú teplotu.
- Skontrolujte injekčnú liekovku, aby ste sa uistili, že liek nie je exspirovaný. Prášok má byť biely až takmer biely a môže vyzeráť ako celý alebo rozlámaný koláč.
- Odstráňte viečko z injekčnej liekovky obsahujúcej prášok a utrite gumovú zátku alkoholovým tampónom.
- Na injekčnú liekovku nasadíte adaptér na injekčnú liekovku.
- Vizuálne skontrolujte naplnenú injekčnú striekačku, či nie je poškodená alebo nepresakuje, a sterilnú vodu vo vnútri, aby ste sa uistili, že v nej nie sú žiadne viditeľné častice.
- Odlomte uzáver naplnenej injekčnej striekačky a nasadíte injekčnú striekačku na adaptér na injekčnú liekovku.
- Vstreknite všetku sterilnú vodu z nasadenej injekčnej striekačky do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok:
 - Naplnená injekčná striekačka dodávaná s injekčnou liekovkou so 45 mg obsahuje 1,0 ml sterilnej vody.
 - Naplnená injekčná striekačka dodávaná s injekčnou liekovkou so 60 mg obsahuje 1,3 ml sterilnej vody.

Po rekonštitúcii môže 45 mg injekčná liekovka poskytnúť dávku iba do 0,9 ml lieku a 60 mg injekčná liekovka môže poskytnúť dávku iba do 1,2 ml lieku. Konečná koncentrácia po rekonštitúcii je 50 mg/ml.

- Jemným krúživým pohybom injekčnej liekovky rekonštituujte liek. Silno netraste ani nepretrepávajte.
- Nechajte injekčnú liekovku postáť až 3 minúty, aby zmizli bubliny.
- Vizuálne skontrolujte rekonštituovaný roztok. Po správnom premiešaní má byť rekonštituovaný roztok číry až opalescenčný a bezfarebný až mierne hnedastožltý a nemajú byť prítomné zhluky alebo prášok.
- Odskrutkujte injekčnú striekačku z adaptéra na injekčnú liekovku a vyprázdnenu injekčnú

- striekačku vyhodíte.
- Ak je predpísaná súprava s 2 injekčnými liekovkami, zopakujte kroky v tejto časti na prípravu druhej injekčnej liekovky.
 - Rekonštituovaný roztok použite čo najskôr, ale nie neskôr ako 4 hodiny po rekonštitúcii.

Príprava dávkovacej injekčnej striekačky

- Pred prípravou dávkovacej injekčnej striekačky vizuálne skontrolujte rekonštituovaný roztok. Rekonštituovaný roztok má byť číry až opalescenčný a bezfarebný až mierne hnedastožltý a nemajú byť prítomné zhluky alebo prášok.
- Utrite adaptér na injekčnú liekovku alkoholovým tampónom.
- Vyberte dávkovacu injekčnú striekačku z obalu a nasadíte ju na adaptér na injekčnú liekovku.
- Otočte injekčnú striekačku a injekčnú liekovku hore dnom a na základe hmotnosti pacienta odoberte príslušný objem na injekciu.
 - Ak si množstvo dávky vyžaduje použitie dvoch injekčných liekoviek, odoberte celý obsah prvej injekčnej liekovky a pomaly premiestnite celý obsah do druhej injekčnej liekovky, aby ste zaistili presnosť dávky.
 - Otočte injekčnú striekačku a injekčnú liekovku hore dnom a odoberte požadované množstvo lieku.
- Ak je to potrebné, zatlačte piest, aby ste z injekčnej striekačky odstránili prebytočný liek alebo vzduch.
- Odstráňte injekčnú striekačku z adaptéra na injekčnú liekovku a nasadíte injekčnú ihlu.

Podávanie

Winrevair sa má podávať ako jedna subkutánna injekcia.

- Vyberte miesto vpichu na bruchu (najmenej 5 cm od pupka), hornej časti stehna alebo hornej časti ramena a utrite ho alkoholovým tampónom. Pre každú injekciu vyberte nové miesto, ktoré nie je zjazvené, citlivé alebo pomliaždené.
 - Pri podaní pacientom alebo opatrovateľom majú byť títo poučení podávať injekciu iba do brucha alebo hornej časti stehna (pozri brožúrku „**Návod na použitie**“).
- Podajte injekciu subkutánne.
- Vyprázdnenú injekčnú striekačku vyhodíte. Injekčnú striekačku znovu nepoužívajte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pokyny na (do)sledovateľnosť biologických liekov, pozri časť 4.4.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. augusta 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Winrevair 45 mg prášok na injekčný roztok

Winrevair 60 mg prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Winrevair 45 mg prášok na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 45 mg sotaterceptu. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml roztoku 50 mg sotaterceptu.

Winrevair 60 mg prášok na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 60 mg sotaterceptu. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml roztoku 50 mg sotaterceptu.

Sotatercept je rekombinantný homodimérny fúzny proteín zložený z extracelulárnej domény ľudského receptora typu IIA pre aktivín (ActRIIA) viazanej na Fc doménu ľudského IgG1, produkovaný v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok (prášok na injekciu).

Biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Winrevair je v kombinácii s inými liečbami pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) indikovaný na liečbu PAH dospelým pacientom s funkčnou triedou (*Functional Class*, FC) II, III a IV podľa WHO (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Winrevairom má začať a sledovať iba lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe PAH.

Dávkovanie

Winrevair sa podáva jedenkrát za 3 týždne ako jednorazová subkutánna injekcia podľa hmotnosti pacienta.

Odporúčaná úvodná dávka

Pred podaním prvej dávky je potrebné zistiť hladinu hemoglobínu (Hgb) a počet krvných doštičiek (pozri časť 4.4). Začatie liečby je kontraindikované, ak je počet krvných doštičiek trvalo $< 50 \times 10^9/l$ (pozri časť 4.3).

Liečba sa začína jednou dávkou 0,3 mg/kg (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1: Objem injekcie pre dávku 0,3 mg/kg

Rozsah hmotnosti pacienta (kg)	Objem injekcie (ml)*	Druh balenia
30,0 – 40,8	0,2	Balenie obsahujúce 1 x 45 mg injekčnú liekovku
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	Balenie obsahujúce 1 x 60 mg injekčnú liekovku
157,5 – 174,1	1,0	
174,2 – 180,0	1,1	

*Koncentrácia rekonštituovaného roztoku je 50 mg/ml (pozri časť 6.6)

Odporúčaná cieľová dávka

Tri týždne po podaní jednorazovej úvodnej dávky 0,3 mg/kg sa má dávka po overení prijateľného Hgb a počtu krvných doštičiek (pozri časť 4.2 „Úpravy dávky v dôsledku zvýšenia hemoglobínu alebo zníženého počtu krvných doštičiek“) zvýšiť na odporúčanú cieľovú dávku 0,7 mg/kg. Liečba má pokračovať dávkou 0,7 mg/kg každé 3 týždne, pokiaľ nie sú potrebné úpravy dávky.

Tabuľka 2: Objem injekcie pre dávku 0,7 mg/kg

Rozsah hmotnosti pacienta (kg)	Objem injekcie (ml)*	Druh balenia
30,0 – 31,7	0,4	Balenie obsahujúce 1 x 45 mg injekčnú liekovku
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	Balenie obsahujúce 1 x 60 mg injekčnú liekovku
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	Balenie obsahujúce 2 x 45 mg injekčné liekovky
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	Balenie obsahujúce 2 x 60 mg injekčné liekovky
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 a vyššie	2,4	

*Koncentrácia rekonštituovaného roztoku je 50 mg/ml (pozri časť 6.6)

Úpravy dávky v dôsledku zvýšenia hemoglobínu alebo zníženého počtu krvných doštičiek
Hgb a počet krvných doštičiek sa majú sledovať počas prvých 5 dávok alebo dlhšie, ak sú hodnoty nestabilné. Potom sa majú Hgb a počet krvných doštičiek kontrolovať každých 3 až 6 mesiacov a dávka sa má v prípade potreby upraviť (pozri časti 4.4 a 4.8).

Ak sa vyskytne čokoľvek z nasledujúceho, liečbu treba oddialiť o 3 týždne (t.j. oddialenie o jednu dávku):

- zvýšenie Hgb o $> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) od predchádzajúcej dávky a je nad hornou hranicou normy (*upper limit of normal*, ULN).
- zvýšenie Hgb o $> 2,48$ mmol/l (4 g/dl) od východiskového stavu.
- zvýšenie Hgb o $> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) nad ULN.
- zníženie počtu krvných doštičiek na $< 50 \times 10^9/l$.

Pred opätovným začatím liečby je potrebné znova zistiť Hgb a počet krvných doštičiek.

Pri oddialení liečby trvajúcom > 9 týždňov sa má liečba znovu začať s 0,3 mg/kg a po overení prijateľného Hgb a počtu krvných doštičiek sa má dávka zvýšiť na 0,7 mg/kg.

Pri oddialení liečby trvajúcom > 9 týždňov v dôsledku počtu krvných doštičiek trvalo $< 50 \times 10^9/l$ má lekár pred opätovným začatím liečby znovu prehodnotiť prínos/riziko pre pacienta.

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka, podajte ju čo najskôr. Ak nie je vynechaná dávka podaná v priebehu 3 dní od plánovaného dátumu, upravte rozvrh tak, aby sa zachoval 3-týždenný interval podávania.

Staršie osoby

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Na základe poruchy funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití sotaterceptu u pacientov s PAH s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Porucha funkcie pečene

Na základe poruchy funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia A až C) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Sotatercept sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Winrevairu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Winrevair je len na jednorazové použitie.

Pred použitím sa má rekonstituovať. Rekonstituovaný liek je číry až opalescenčný a bezfarebný až mierne hnedastožltý roztok.

Winrevair sa má podať subkutánnou injekciou do brucha (najmenej 5 cm od pupka), hornej časti ramena alebo hornej časti stehna. Nemá sa podávať do miest, ktoré sú zjazvené, citlivé alebo pomliaždené. Pri dvoch po sebe nasledujúcich injekciách sa nemá použiť rovnaké miesto vpichu.

Pokyny na správnu prípravu a podávanie Winrevairu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s počtom krvných doštičiek trvalo $< 50 \times 10^9/l$ pred začatím liečby.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Erytrocytóza

Počas liečby sotaterceptom sa u pacientov pozorovalo zvýšenie Hgb. Závažná erytrocytóza môže zvýšiť riziko tromboembolických udalostí a syndrómu hyperviskozity. U pacientov s erytrocytózou, ktorí majú zvýšené riziko tromboembolických príhod, buďte opatrní. Hgb sa má monitorovať pred každou dávkou počas prvých 5 dávok alebo dlhšie, ak sú hodnoty nestabilné, a potom každých 3 až 6 mesiacov, aby sa zistilo, či sú potrebné úpravy dávky (pozri časti 4.2 a 4.8).

Závažná trombocytopénia

U niektorých pacientov, ktorí dostávali sotatercept, sa pozoroval znížený počet krvných doštičiek vrátane závažnej trombocytopénie (počet krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$). Trombocytopénia bola hlásená častejšie u pacientov, ktorí dostávali aj infúziu prostacyklínu (7,7 % až 24,5 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali infúziu prostacyklínu (0,0 % až 3,7 %) (pozri časť 4.8). Závažná trombocytopénia môže zvýšiť riziko krvávacích príhod. Počet krvných doštičiek sa má monitorovať pred každou dávkou počas prvých 5 dávok alebo dlhšie, ak sú hodnoty nestabilné, a potom každých 3 až 6 mesiacov, aby sa zistilo, či sú potrebné úpravy dávky (pozri časť 4.2).

Závažné krvácanie

V klinických štúdiách sa počas liečby sotaterceptom pozorovali závažné krvácaivé príhody (vrátane gastrointestinálneho, intrakraniálneho krvácania) u 4,3 % až 7,0 % pacientov (pozri časť 4.8). U pacientov so závažnými krvácaivými príhodami bola väčšia pravdepodobnosť, že sú na základnej liečbe prostacyklínom a/alebo antitrombotikami, majú nízky počet krvných doštičiek alebo sú vo veku 65 rokov alebo starší. Pacientov treba poučiť o akýchkoľvek prejavoch a príznakoch straty krvi. Lekár má náležite vyhodnotiť a liečiť krvácaivé príhody. Sotatercept sa nemá podávať, ak sa u pacienta vyskytne závažná krvácaivá príhoda.

Obmedzenie klinických údajov

Klinické štúdie nezahŕňali účastníkov s PAH spojenou s vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV), portálnou hypertenziou, schistozomózou alebo pľúcnou venookluzívnou chorobou (*pulmonary veno occlusive disease*, PVOD).

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje 0,20 mg polysorbátu 80 v každom ml rekonštituovaného roztoku. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku sa pred začatím liečby odporúča vykonať tehotenský test. Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke, ak je liečba prerušená (pozri časť 5.3).

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití sotaterceptu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (zvýšenie postimplantačných strát, zníženie telesnej hmotnosti plodov a oneskorenia osifikácie) (pozri časť 5.3).

Winrevair sa neodporúča počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa sotatercept/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Nie je možné vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá.

Dojčenie sa má počas liečby a počas 4 mesiacov po poslednej dávke liečby prerušiť.

Fertilita

Na základe zistení u zvierat môže sotatercept narušiť fertilitu u žien a mužov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sotatercept nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie buď v štúdií STELLAR, ZENITH alebo HYPERION (najvyššia frekvencia spomedzi štúdií) boli epistaxa (45,3 %), bolesť hlavy (26,7 %), teleangiektázia (26,3 %), hnačka (25,6 %), zvýšená hladina hemoglobínu (15,1 %), trombocytopénia (15,1 %), závrat (14,7 %), bolesť chrbta (14 %), vyrážka (12,3 %), krvácanie z gastrointestinálneho traktu (11,6 %) a krvácanie z d'asiem (10,5 %).

Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie boli trombocytopénia (< 1,2 %), epistaxa (< 1,2 %) a závrat (< 1,2 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu liečby boli epistaxa a teleangiektázia.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Bezpečnosť sotaterceptu sa hodnotila v placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 STELLAR, ZENITH a HYPERION, ktoré zahŕňali 163, 86 a 160 pacientov s PAH liečených sotaterceptom, v uvedenom poradí (pozri časť 5.1). Medián trvania liečby sotaterceptom bol 313 dní v štúdií STELLAR, 434,5 dňa v štúdií ZENITH a 442,5 dňa v štúdií HYPERION.

Tabuľka 3 uvádza nežiaduce reakcie hlásené pri sotatercepte v placebom kontrolovaných klinických štúdiách a v rámci sledovania po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sú zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	časté	infekcie močových ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	trombocytopénia ^{1,2} zvýšený hemoglobín ¹
Poruchy nervového systému	veľmi časté	závrat bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	neznáme	perikardiálna efúzia ¹
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi časté	epistaxa
	menej časté	intrapulmonálny skrat ³
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	hnačka krvácenie z d'asien ⁴ krvácenie z gastrointestinálneho traktu ^{4,5}
	časté	kolonická angioektázia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	teleangiektázia ¹ vyrážka
	časté	erytém hypopigmentácia kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté	bolesť chrbta ⁴
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	pruritus v mieste vpichu
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zvýšený krvný tlak ^{1,6}

¹ Pozri popis vybraných nežiaducich reakcií

² Zahŕňa pojmy „trombocytopénia“ a „znížený počet krvných doštičiek“

³ Pozri „Údaje o dlhodobej bezpečnosti“

⁴ Kategória frekvencie je založená na štúdii ZENITH

⁵ Zahŕňa pojmy „gastrointestinálne krvácanie“, „krvácenie z hornej časti gastrointestinálneho traktu“, „hemateméza“, „krvácenie z dolnej časti gastrointestinálneho traktu“, „hematochézia“, „rektálna hemorágia“, „meléna“ a „hemoragická gastritída“

⁶ Zahŕňa pojmy „hypertenzia“, „zvýšený diastolický krvný tlak“ a „zvýšený krvný tlak“

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšený hemoglobín

V štúdii STELLAR boli hlásené zvýšenia Hgb („zvýšený hemoglobín“ a „polycytémia“) u 8,6 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Na základe laboratórnych údajov sa stredne závažné zvýšenia Hgb ($> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) nad ULN) vyskytli u 15,3 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept.

V štúdii ZENITH boli hlásené zvýšenia Hgb u 15,1 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Na základe laboratórnych údajov sa stredne závažné zvýšenia Hgb vyskytli u 7,1 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept.

V štúdii HYPERION boli hlásené zvýšenia Hgb u 11,3 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Na základe laboratórnych údajov sa stredne závažné zvýšenia Hgb vyskytli u 5,7 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept.

Zvýšenia Hgb sa riešili úpravou dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Trombocytopénia

V štúdii STELLAR bola hlásená trombocytopénia („trombocytopénia“ a „znížený počet krvných doštičiek“) u 10,4 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Závažné zníženie počtu krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$ sa vyskytlo u 3,1 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Trombocytopénia bola hlásená

častejšie u pacientov, ktorí dostávali aj infúziu prostacyklínu (21,5 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali infúziu prostacyklínu (3,1 %).

V štúdií ZENITH bola hlásená trombocytopénia u 15,1 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Závažné zníženie počtu krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$ sa vyskytlo u 6,0 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Trombocytopénia bola hlásená len u pacientov, ktorí dostávali aj infúziu prostacyklínu (24,5 %).

V štúdií HYPERION bola hlásená trombocytopénia u 4,4 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Závažné zníženie počtu krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$ sa u pacientov, ktorí dostávali sotatercept, nevyskytlo. Trombocytopénia bola hlásená častejšie u pacientov, ktorí dostávali aj infúziu prostacyklínu (7,7 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali infúziu prostacyklínu (3,7 %).

Trombocytopénia sa riešila úpravou dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Teleangiektázia

V štúdií STELLAR sa pozorovala teleangiektázia u 16,6 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Medián času do nástupu ochorenia bol 18,6 týždňa. Prerušenia liečby v dôsledku teleangiektázie sa vyskytli u 1 % pacientov v skupine so sotaterceptom.

V štúdií ZENITH sa pozorovala teleangiektázia u 25,6 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Medián času do nástupu ochorenia bol 12,8 týždňa. Prerušenia liečby v dôsledku teleangiektázie sa v skupine so sotaterceptom nevyskytli.

V štúdií HYPERION sa pozorovala teleangiektázia u 26,3 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. Medián času do nástupu ochorenia bol 19,6 týždňa. Prerušenia liečby v dôsledku teleangiektázie sa vyskytli u 0,6 % pacientov v skupine so sotaterceptom.

Zvýšený krvný tlak

V štúdií STELLAR bol hlásený zvýšený krvný tlak u 4,3 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. U pacientov, ktorí dostávali sotatercept, sa po 24 týždňoch zvýšil priemerný systolický krvný tlak oproti východiskovej hodnote o 2,2 mmHg a diastolický krvný tlak sa zvýšil o 4,9 mmHg.

V štúdií ZENITH bol hlásený zvýšený krvný tlak u 2,3 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. U pacientov, ktorí dostávali sotatercept, sa po 24 týždňoch zvýšil priemerný systolický krvný tlak oproti východiskovej hodnote o 3,1 mmHg a diastolický krvný tlak sa zvýšil o 5,1 mmHg.

V štúdií HYPERION bol hlásený zvýšený krvný tlak u 6,9 % pacientov, ktorí dostávali sotatercept. U pacientov, ktorí dostávali sotatercept, sa po 24 týždňoch zvýšil priemerný systolický krvný tlak oproti východiskovej hodnote o 3,6 mmHg a diastolický krvný tlak sa zvýšil o 4,5 mmHg.

Perikardiálna efúzia

U pacientov liečených sotaterceptom boli hlásené prípady novovzniknutej perikardiálnej efúzie alebo jej zhoršenia (vrátane tamponády srdca), a to napriek zlepšenej alebo stabilnej hemodynamike pri PAH. Väčšina prípadov bola hlásená u pacientov s PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva, s už existujúcou perikardiálnou efúziou alebo s obomi; väčšina pacientov dostávala aj analógy prostacyklínu.

Staršie osoby

S výnimkou krvácajúcich príhod (spoločná skupina nežiaducich udalostí klinického záujmu) neboli medzi podskupinami < 65 -ročných a ≥ 65 -ročných žiadne rozdiely v bezpečnosti.

V štúdií STELLAR sa vyskytli krvácajúce príhody častejšie v podskupine starších pacientov so sotaterceptom (52 % oproti 31,9 % u < 65 -ročných pacientov); pri žiadnej špecifickej krvácajúcej príhode sa však nezaznamenala žiadna výrazná nerovnováha medzi vekovými kategóriami. Závažné

krvácanie sa vyskytlo u 3,6 % pacientov vo veku < 65 rokov a u 8,0 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov, ktorí dostávali sotatercept.

V štúdií ZENITH sa vyskytli krvácavé príhody častejšie v podskupine starších pacientov so sotaterceptom (73,3 % oproti 60,7 % u < 65-ročných pacientov). Závažné krvácanie sa vyskytlo u 3,6 % pacientov vo veku < 65 rokov a u 13,3 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov, ktorí dostávali sotatercept.

V štúdií HYPERION sa vyskytli krvácavé príhody častejšie v podskupine starších pacientov so sotaterceptom (55,9 % oproti 38 % u < 65-ročných pacientov). Závažné krvácanie sa vyskytlo u 2,2 % pacientov vo veku < 65 rokov a u 13,2 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov, ktorí dostávali sotatercept.

Údaje o dlhodobej bezpečnosti

Súhrnné údaje o dlhodobej bezpečnosti sú dostupné u 431 pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií fázy 2 a fázy 3 (PULSAR, SPECTRA a STELLAR). Väčšina týchto pacientov následne vstúpila do štúdie SOTERIA, prebiehajúcej otvorenej štúdie sledovania dlhodobej bezpečnosti a účinnosti sotaterceptu. Priemerné trvanie expozície bolo 173 týždňov, pričom maximálna expozícia bola 355 týždňov. Bezpečnostný profil bol vo všeobecnosti podobný profilu pozorovanému v pivotalnej štúdií STELLAR. U účastníkov, u ktorých došlo k zhoršeniu hypoxémie napriek zlepšenej hemodynamike pri PAH, bol hlásený pravo-ľavý intrapulmonálny skrat.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi fázy 1 sa u jedného účastníka s dávkou 1 mg/kg sotaterceptu vyskytlo zvýšenie Hgb spojené so symptomatickou hypertenziou, ktoré sa zlepšilo po flebotómii.

V prípade predávkovania u pacienta s PAH je potrebné pozorne sledovať zvýšenie Hgb a krvného tlaku a podľa potreby poskytnúť podpornú starostlivosť (pozri časti 4.2 a 4.4). Sotatercept nie je dialyzovateľný počas hemodialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzíva, antihypertenzíva na pľúcnu artériovú hypertenziu
ATC kód: C02KX06

Mechanizmus účinku

Sotatercept je inhibítor aktívínovej signalizácie s vysokou selektivitou pre aktívín A, dimérny glykoproteín, ktorý patrí medzi ligandy superrodiny transformujúceho rastového faktora-β (TGF-β). Aktívín A sa viaže na receptor typu IIA pre aktívín (ActRIIA), čím reguluje kľúčovú signalizáciu pri zápale, bunkovej proliferácii, apoptóze a homeostáze tkanív.

Hladiny aktívínu A sú u pacientov s PAH zvýšené. Väzba aktívínu na ActRIIA podporuje proliferatívnu signalizáciu, zatiaľ čo dochádza k zníženiu antiproliferatívnej signalizácie cez receptor typu II pre kostný morfogenetický proteín (BMPRII). Nerovnováha signalizácie ActRIIA-BMPRII, ktorá je základom PAH, vedie k hyperproliferácii vaskulárnych buniek, čo spôsobuje patologickú remodeláciu steny pľúcnej artérie, zúženie arteriálneho lúmenu, zvýšenie pľúcnej vaskulárnej rezistencie a vedie k zvýšenému tlaku v pľúcnej artérii a dysfunkcii pravej komory.

Sotatercept pozostáva z rekombinantného homodimérneho fúzneho proteínu receptora typu IIA-Fc pre aktivín (ActRIIA-Fc), ktorý pôsobí ako lapač ligandov, ktorý zachytáva nadbytočný aktivín A a ďalšie ligandy pre ActRIIA, a tým inhibuje signalizáciu aktivínom. Výsledkom je, že sotatercept znovu nastolí rovnováhu proliferatívnej (sprostredkovanej ActRIIA/Smad2/3) a antiproliferatívnej (sprostredkovanej BMPRII/Smad1/5/8) signalizácie, čím moduluje vaskulárnu proliferáciu.

Farmakodynamické účinky

Klinická štúdia fázy 2 (PULSAR) hodnotila pľúcnu vaskulárnu rezistenciu (PVR) u pacientov s PAH po 24 týždňoch liečby sotaterceptom. Pokles PVR oproti východiskovej hodnote bol významne väčší v skupinách so sotaterceptom 0,7 mg/kg a 0,3 mg/kg v porovnaní so skupinou s placebom. Rozdiel priemeru stanoveného metódou najmenších štvorcov (*least square*, LS) oproti východiskovej hodnote upravený na placebo bol $-269,4 \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$ (95 % IS: $-365,8$; $-173,0$) pre skupinu so sotaterceptom 0,7 mg/kg a $-151,1 \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$ (95 % IS: $-249,6$; $-52,6$) pre skupinu so sotaterceptom 0,3 mg/kg.

Na modeloch PAH u potkanov analóg sotaterceptu znižoval expresiu prozápalových markerov v stene pľúcnej artérie, znižoval prestup leukocytov, inhiboval proliferáciu endotelových buniek a buniek hladkého svalstva a podporoval apoptózu v postihnutej vaskulatúre. Tieto bunkové zmeny boli spojené s tenšími stenami ciev, reverznou remodeláciou artérie a pravej komory a zlepšenou hemodynamikou.

Imunogenita

Protilátky proti lieku (*anti-drug antibodies*, ADA) sa v štúdii STELLAR zistili u 27 % pacientov, v štúdii ZENITH u 43 % pacientov a v štúdii HYPERION u 40 % pacientov. Nepozoroval sa žiadny dôkaz vplyvu ADA na farmakokinetiku, účinnosť alebo bezpečnosť.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

STELLAR

Účinnosť sotaterceptu sa hodnotila u dospelých pacientov s PAH v pívotnej štúdii STELLAR. STELLAR bola dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, multicentrická klinická štúdia s paralelnými skupinami, v ktorej bolo 323 pacientov s PAH (FC II alebo III podľa WHO) randomizovaných v pomere 1:1 na sotatercept (úvodná dávka 0,3 mg/kg zvýšená na cieľovú dávku 0,7 mg/kg) (n = 163) alebo placebo (n = 160) podávané subkutánne jedenkrát za 3 týždne. Pacienti pokračovali vo svojej pridelenej liečbe v dlhodobom dvojito zaslepenom období liečby, kým všetci pacienti nedokončili 24. týždeň.

Účastníkmi tejto štúdie boli dospelí s mediánom veku 48,0 roka (rozsah: 18 až 82 rokov), z ktorých 16,7 % bolo vo veku ≥ 65 rokov. Medián hmotnosti bol 68,2 kg (rozsah: 38,0 až 141,3 kg); 89,2 % účastníkov bolo belochov a 79,3 % nebolo hispánskeho alebo latinskoamerického pôvodu; a 79,3 % boli ženy. Najčastejšími etiológiami PAH boli idiopatická PAH (58,5 %), hereditárna PAH (18,3 %) a PAH spojená s chorobami spojivového tkaniva (14,9 %), PAH spojená s jednoduchou vrodenou chorobou srdca s opravenými systémovo-pľúcnymi skratkami (5 %) alebo PAH indukovaná liekmi a toxínmi (3,4 %). Priemerný čas od diagnostikovania PAH po skrining bol 8,76 roka.

Väčšina účastníkov dostávala buď trojkombinačnú (61,3 %) alebo dvojkombinačnú (34,7 %) základnú liečbu PAH a viac ako jedna tretina (39,9 %) dostávala infúzie prostacyklínu. Podiel účastníkov vo FC II podľa WHO bol 48,6 % a vo FC III podľa WHO bol 51,4 %. Zo štúdie STELLAR boli vylúčení pacienti s diagnostikovanou PAH spojenou s HIV, PAH spojenou s portálnou hypertenziou, PAH spojenou so schizozomózou a PVOD.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola zmena oproti východiskovej hodnote v 24. týždni v 6-minútovom teste chôdzou (*6-Minute Walk Distance*, 6MWD). V skupine liečenej sotaterceptom bol v 24. týždni medián zmeny 6MWD upravenej na placebo oproti východiskovej hodnote 40,8 metra (95 % IS: 27,5; 54,1; $p < 0,001$). V podskupinách sa hodnotil aj medián zmien 6MWD upravených na placebo v 24. týždni. Účinok liečby bol konzistentný v rôznych podskupinách vrátane pohlavia,

diagnostickej skupiny PAH, základnej liečby na začiatku štúdie, infúznej liečby prostacyklínom na začiatku štúdie, FC podľa WHO a východiskovej PVR.

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali zlepšenia viacložkového zlepšenia (*multicomponent improvement*, MCI), PVR, N-terminálneho fragmentu natriuretického peptidu typu pro-B (NT-proBNP), FC podľa WHO, čas do úmrtia alebo prvý výskyt udalostí klinického zhoršenia.

MCI bolo vopred definovaným koncovým ukazovateľom meraným podielom pacientov, ktorí v 24. týždni dosiahli v porovnaní s východiskovým stavom všetky tri nasledujúce kritériá: zlepšenie 6MWD (zvýšenie ≥ 30 m), zlepšenie NT-proBNP (pokles NT-proBNP ≥ 30 % alebo udržanie/dosiahnutie hladiny NT-proBNP < 300 ng/l) a zlepšenie FC podľa WHO alebo udržanie FC II podľa WHO.

Progresia ochorenia sa merala časom do úmrtia alebo prvého výskytu udalosti klinického zhoršenia. Udaloosti klinického zhoršenia zahŕňali zaradenie do zoznamu čakateľov na transplantáciu pľúc a/alebo srdca súvisiace so zhoršením, potrebu začať záchrannú liečbu so schválenou základnou liečbou PAH alebo potrebu zvýšiť dávku infúzneho prostacyklínu o ≥ 10 %, potrebu atriálnej septostómie, hospitalizáciu pre zhoršenie PAH (≥ 24 hodín) alebo zhoršenie PAH (zhoršenie FC podľa WHO a zníženie 6MWD ≥ 15 %, pričom obe udalosti sa vyskytli v rovnakom čase alebo v rôznych časoch). Udaloosti klinického zhoršenia a úmrtie sa zaznamenávali až do ukončenia návštevy posledného pacienta v 24. týždni (údaje do skončenia zberu údajov; medián trvania expozície 33,6 týždňa).

V 24. týždni 38,9 % pacientov liečených sotaterceptom vykazovalo zlepšenie MCI oproti 10,1 % v skupine s placebom ($p < 0,001$). Medián rozdielu v liečbe v PVR medzi skupinami so sotaterceptom a placebom bol $-234,6$ dyn*s/cm⁵ (95 % IS: $-288,4$; $-180,8$; $p < 0,001$). Medián rozdielu v liečbe v NT-proBNP medzi skupinami so sotaterceptom a placebom bol $-441,6$ pg/ml (95 % IS: $-573,5$; $-309,6$; $p < 0,001$). Zlepšenie vo FC podľa WHO oproti východiskovej hodnote sa vyskytlo u 29 % pacientov so sotaterceptom oproti 13,8 % s placebom ($p < 0,001$).

Liečba sotaterceptom viedla k 82 % zníženiu (HR 0,182; 95 % IS: 0,075; 0,441; $p < 0,001$) výskytu úmrtia alebo udalostí klinického zhoršenia v porovnaní s placebom (pozri tabuľku 4). Liečebný účinok sotaterceptu oproti placebo začal v 10. týždni a pokračoval počas trvania štúdie.

Tabuľka 4: Úmrtie alebo udalosti klinického zhoršenia v štúdií STELLAR

	Sotatercept (N = 163)	Placebo (N = 160)
Celkový počet účastníkov, u ktorých došlo k úmrtiu alebo aspoň k jednej udalosti klinického zhoršenia, n (%)	7 (4,3)	29 (18,1)
Posúdenie úmrtia alebo prvého výskytu udalostí klinického zhoršenia*, n (%)		
úmrtie	2 (1,2)	6 (3,8)
zaradenie do zoznamu čakateľov na transplantáciu pľúc a/alebo srdca súvisiace so zhoršením	1 (0,6)	1 (0,6)
potreba atriálnej septostómie	0 (0,0)	0 (0,0)
hospitalizácia pre zhoršenie PAH (≥ 24 hodín)	0 (0,0)	8 (5,0)
zhoršenie PAH [†]	4 (2,5)	15 (9,4)

* Účastník môže mať zaznamenané viac ako jedno hodnotenie pre jeho/jej prvú udalosť klinického zhoršenia. U 2 účastníkov dostávajúcich placebo a žiadneho účastníka dostávajúceho sotatercept sa zaznamenalo viac ako jedno hodnotenie pre ich prvú udalosť klinického zhoršenia. Táto analýza vylúčila zložku „potreba začať záchrannú liečbu schválenou liečbou PAH alebo potreba zvýšiť dávku infúzneho prostacyklínu o 10 % alebo viac“.

[†] Zhoršenie PAH je definované oboma nasledujúcimi udalosťami, ktoré sa vyskytnú kedykoľvek, aj keď sa začali v rôznych časoch v porovnaní s ich východiskovými hodnotami: (a) zhoršená funkčná trieda podľa WHO (II na III, III na IV, II na IV atď.); a (b) zníženie 6MWD o ≥ 15 % (potvrdené dvomi 6MWT vykonanými s odstupom najmenej 4 hodín, ale nie viac ako jedného týždňa).

N = počet účastníkov v populácii FAS (*full analysis set*, celý analyzovaný súbor); n = počet účastníkov v kategórii. Percentá sú vypočítané ako (n/N) x 100.

ZENITH

Účinnosť sotaterceptu sa hodnotila u dospelých pacientov s PAH vo FC III alebo IV podľa WHO s vysokým rizikom mortality v štúdiu ZENITH. ZENITH bola dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, multicentrická klinická štúdia s paralelnými skupinami, v ktorej bolo 172 pacientov randomizovaných v pomere 1:1 na sotatercept (úvodná dávka 0,3 mg/kg zvýšená na cieľovú dávku 0,7 mg/kg) (n = 86) alebo placebo (n = 86) podávané subkutánne jedenkrát za 3 týždne. Pacienti, u ktorých sa nevyskytla udalosť primárneho kompozitného koncového ukazovateľa, pokračovali v dvojito zaslepenom placebom kontrolovanom období liečby, kým pacienti, u ktorých sa vyskytla udalosť hospitalizácie pre zhoršenie PAH trvajúcej ≥ 24 hodín, boli vhodní na zaradenie do otvorenej štúdie dlhodobého sledovania (*long-term follow-up*, LTFU) SOTERIA.

Účastníkmi štúdie ZENITH boli dospelí s mediánom veku 57,5 roka (rozsah: 18 až 75 rokov), z ktorých 29,1 % bolo vo veku ≥ 65 rokov; 86,6 % účastníkov bolo belochov a 87,8 % nebolo hispánskeho alebo latinskoamerického pôvodu; a 76,7 % boli ženy. Skúmanými etiologiami PAH boli idiopatická PAH (50,0 %), PAH spojená s chorobami spojivového tkaniva (*connective tissue diseases*, CTD) (27,9 %), hereditárna PAH (10,5 %), PAH indukovaná liekmi alebo toxínmi (6,4 %) a PAH spojená s opravenými vrodenými skratkami (5,2 %). Priemerný čas od diagnostikovania PAH po skrining bol 7,68 roka. Účastníci dostávali buď trojkombinačnú (72,1 %) alebo dvojkombinačnú (27,9 %) základnú liečbu PAH a 59,3 % dostávalo infúzie prostacyklínu. Podiel účastníkov vo FC III podľa WHO bol 74,4 % a vo FC IV podľa WHO bol 25,6 %. Rizikové skóre REVEAL Lite 2 boli < 9 u 2,3 % účastníkov, 9 až 10 u 67,4 % účastníkov a ≥ 11 u 30,2 % účastníkov. Zo štúdie ZENITH boli vyradení pacienti s diagnostikovanou PAH spojenou s HIV, PAH spojenou s portálnou hypertenziou, PVOD alebo plúcnou kapilárnou hemangiomatózou alebo zjavnými prejavmi kapilárneho a/alebo venózneho postihnutia.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol čas do prvej udalosti úmrtia z akejkoľvek príčiny, transplantácie pľúc alebo hospitalizácie pre zhoršenie PAH trvajúcej ≥ 24 hodín. Liečba sotaterceptom viedla k 76 % zníženiu (HR: 0,24; 95 % IS: 0,13; 0,43; $p < 0,0001$) výskytu prvej udalosti primárneho kompozitného koncového ukazovateľa (pozri tabuľku 5). V čase dátumu uzávierky údajov malo udalosť primárneho kompozitného koncového ukazovateľa menej účastníkov v skupine liečenej sotaterceptom (15 (17,4 %)) ako v skupine s placebom (47 (54,7 %)).

Medián času do prvej udalosti bol 9,6 mesiaca (95 % IS: 6,2; 14,8) v skupine s placebom. Kaplanove-Meierove krivky sa začali oddeľovať približne v 5. týždni a oddeľovanie sa prehlbovalo počas zvyšku trvania štúdie (pozri obrázok 1). Účinok liečby bol konzistentný v rôznych podskupinách vrátane veku, pohlavia, podtypu PAH (spojená s CTD oproti nespojená s CTD), FC podľa WHO, dvojkombinačnej oproti trojkombinačnej základnej liečby na začiatku štúdie, infúznej liečby prostacyklínom na začiatku štúdie, východiskovej PVR a východiskovej eGFR.

Tabuľka 5: Zložky primárneho koncového ukazovateľa v štúdiu ZENITH

	Sotatercept (N = 86) n (%)	Placebo (N = 86) n (%)	Pomer rizika (95 % IS) p-hodnota^a
Počet (%) účastníkov s ≥ 1 primárnou udalosťou počas štúdie ZENITH alebo po nej	15 (17,4)	47 (54,7)	0,24 (0,13; 0,43) $< 0,0001$
Prvá udalosť z kompozitného primárneho koncového ukazovateľa, podľa zložky ^b			
úmrtie z akejkoľvek príčiny ^c	6 (7,0)	3 (3,5)	
transplantácia pľúc	1 (1,2)	1 (1,2)	
hospitalizácia pre zhoršenie PAH trvajúca ≥ 24 hodín	8 (9,3)	43 (50,0)	
Účastníci s akoukoľvek udalosťou zo zložiek kompozitného ukazovateľa ^d			
úmrtie z akejkoľvek príčiny ^{c,e}	7 (8,1)	13 (15,1)	

transplantácia pľúc	1 (1,2)	6 (7,0)
hospitalizácia pre zhoršenie PAH trvajúca ≥ 24 hodín	8 (9,3)	43 (50,0)

^a Analýza primárneho kompozitného koncového ukazovateľa zahŕňa prvý výskyt posudzovanej udalosti morbidita-mortality do dátumu uzávierky údajov. Všetky úmrtia pred dátumom uzávierky údajov sú zahrnuté bez ohľadu na posudzovanie a či nastali počas štúdie ZENITH alebo po nej.

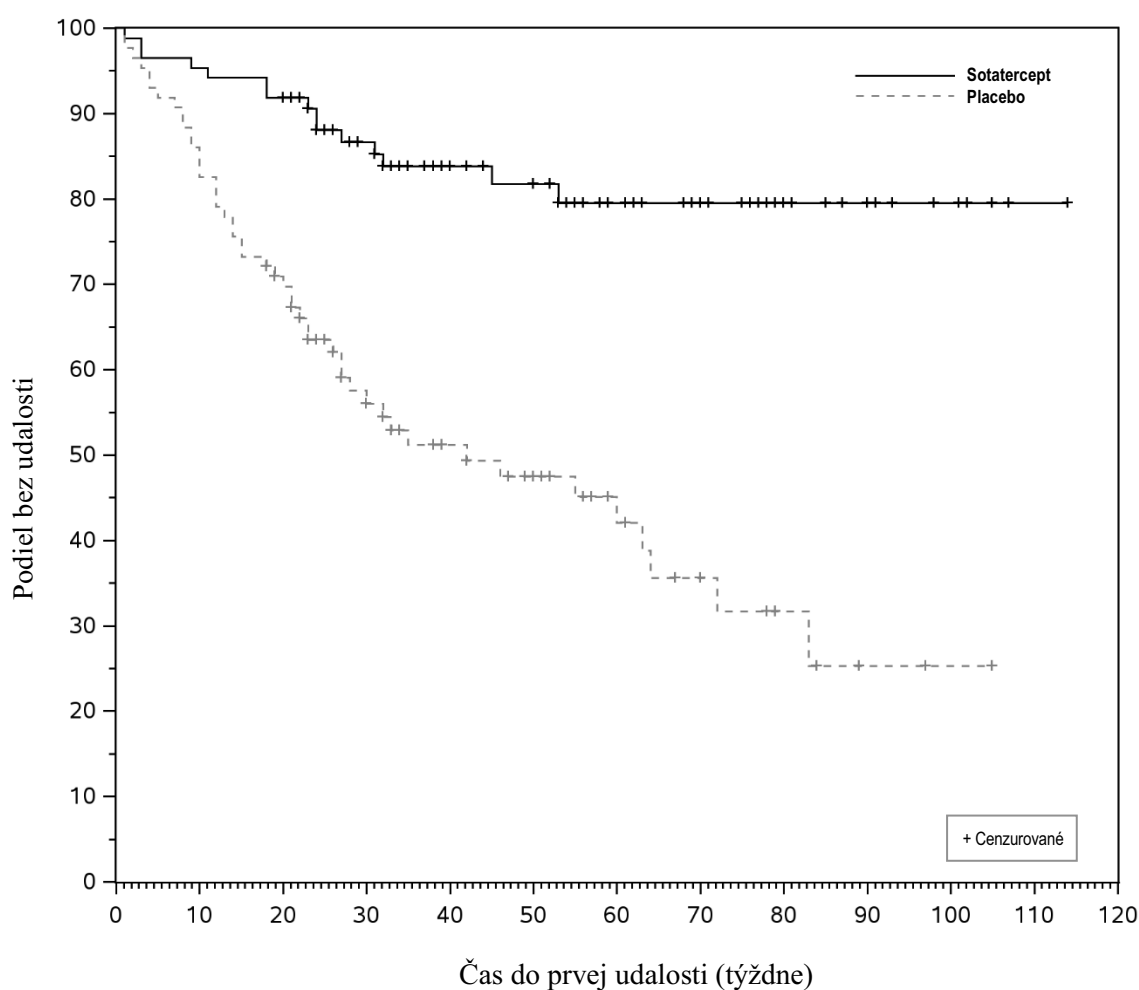
^b Účastníci, u ktorých sa vyskytla > 1 zložka, sa započítavajú len pod zložku, ktorá nastala ako prvá.

^c Zahŕňa všetky úmrtia do dátumu uzávierky údajov, okrem tých, ktoré sa vyskytli po transplantácii pľúc alebo po zaradení do štúdie SOTERIA.

^d Znázorňuje všetky zložky kompozitného primárneho koncového ukazovateľa ako samostatný výsledok. Účastník je zahrnutý vo viac ako jednom riadku, ak sa pozorovali viaceré udalosti, ktoré spĺňajú definíciu primárneho koncového ukazovateľa.

^e Zodpovedá prvému sekundárnemu koncovému ukazovateľu štúdie ZENITH.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka času do prvej udalosti úmrtia z akejkoľvek príčiny, transplantácie pľúc alebo hospitalizácie pre zhoršenie PAH trvajúcej ≥ 24 hodín v štúdiu 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 = počet účastníkov v riziku

Na základe výsledku primárneho koncového ukazovateľa bola štúdia ukončená v čase predbežnej analýzy pre priaznivú účinnosť. Primárna analýza prvého sekundárneho koncového ukazovateľa v hierarchickej testovacej stratégii, celkového prežívania (*overall survival*, OS), zahŕňala všetky úmrtia do dátumu uzávierky údajov, okrem tých, ktoré sa vyskytli po transplantácii pľúc alebo po zaradení do štúdie dlhodobého sledovania (pozri tabuľku 5). Bodový odhad HR pre OS bol v prospech

skupiny liečenej sotaterceptom oproti skupine s placebom (HR: 0,42; 95 % IS: 0,17; 1,07; $p = 0,0313$), ale hranica štatistickej významnosti v rámci predbežnej analýzy ($p < 0,0021$) nebola prekročená.

Ďalšie sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali zlepšenia v prežívaní bez transplantácie, NT-proBNP, priemerného pľúcneho arteriálneho tlaku (*pulmonary arterial pressure*, PAP), PVR, 6MWD, srdcového výdaja a FC podľa WHO.

Bodový odhad pre prežívanie bez transplantácie bol v prospech skupiny liečenej sotaterceptom oproti skupine s placebom (HR: 0,34; 95 % IS: 0,15; 0,78). V 24. týždni bol medián rozdielu v liečbe v NT-proBNP medzi skupinami so sotaterceptom a placebom $-2\,339,1$ pg/ml (95 % IS: $-3\,378,7$ až $-1\,299,4$). Medián rozdielu v liečbe v priemernom PAP medzi skupinami so sotaterceptom a placebom bol $-21,2$ mm Hg (95 % IS: $-27,8$ až $-14,6$). Medián rozdielu v liečbe v PVR medzi skupinami so sotaterceptom a placebom bol $-339,6$ dyn*s/cm⁵ (95 % IS: $-511,1$ až $-168,1$). Medián rozdielu v liečbe v 6MWD medzi skupinami so sotaterceptom a placebom bol 63,0 m (95 % IS: 23,2 až 102,7). Medián rozdielu v liečbe v srdcovom výdaji medzi skupinou so sotaterceptom a placebom bol 0,5 l/min (95 % IS: $-0,2$ až 1,2). Zlepšenie vo FC podľa WHO oproti východiskovej hodnote sa vyskytlo u 55,8 % pacientov v skupine so sotaterceptom oproti 27,9 % v skupine s placebom.

HYPERION

Účinnosť sotaterceptu u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou PAH (FC II alebo III podľa WHO, diagnostikovaná v rámci 12 mesiacov pred skríningom) so stredným až vysokým rizikom progresie ochorenia sa hodnotila v štúdiu HYPERION. HYPERION bola globálna, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná klinická štúdia, v ktorej bolo 320 pacientov randomizovaných v pomere 1:1 na sotatercept (úvodná dávka 0,3 mg/kg zvýšená na cieľovú dávku 0,7 mg/kg) ($n = 160$) alebo placebo ($n = 160$) podávané subkutánne jedenkrát za 3 týždne. Štúdia HYPERION bola predčasne ukončená na základe pozitívnych výsledkov predbežnej analýzy štúdie ZENITH a preskúmania celkového súboru údajov z klinického programu so sotaterceptom.

Účastníkmi tejto štúdie boli dospelí s mediánom veku 60,0 roka (rozsah: 18 až 88 rokov), z ktorých 40,6 % bolo vo veku ≥ 65 rokov; 86,3 % účastníkov bolo belochov, 76,6 % nebolo hispánskeho alebo latinskoamerického pôvodu; a 72,5 % boli ženy. Skúmanými etiologiami PAH boli idiopatická PAH (59,4 %), PAH spojená s CTD (30,3 %), hereditárna PAH (5,9 %), PAH indukovaná liekmi alebo toxínmi (2,5 %) a PAH spojená s jednoduchou vrodenou chorobou srdca s opravenými systémovo-pľúcnymi skratmi (najmenej 1 rok po oprave skratu (1,9 %)). Priemerný čas od diagnostikovania PAH bol 0,7 roka. Všetci účastníci dostávali buď dvojkombinačnú (72,2 %) alebo trojkombinačnú (27,8 %) základnú liečbu PAH a 16,6 % dostávalo infúzie prostacyklínu. Podiel účastníkov vo FC II podľa WHO bol 21,3 % a vo FC III podľa WHO bol 78,8 %. Rizikové skóre REVEAL Lite 2 boli < 6 u 20,6 % účastníkov, 6 až 7 u 50,9 % účastníkov a ≥ 8 u 28,1 % účastníkov. Rizikové skóre COMPERA 2 boli nízke u 1,9 % účastníkov, stredne nízke u 64,1 % účastníkov, stredne vysoké u 32,2 % účastníkov, vysoké u 1,6 % účastníkov a chýbali u 0,3 % účastníkov. Zo štúdie HYPERION boli vyradení účastníci s diagnostikovanou PAH spojenou s HIV, PAH spojenou s portálnou hypertenziou, PAH spojenou so schistosomiázou, PVOD a pľúcnou kapilárnou hemangiomatózou.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol čas do klinického zhoršenia (*time to clinical worsening*, TTCW), definovaný ako čas do úmrtia alebo do prvej potvrdenej udalosti morbidít. Udalosti tvoriace tento koncový ukazovateľ zahŕňali úmrtie z akejkoľvek príčiny, neplánovanú hospitalizáciu pre zhoršenie PAH trvajúcu ≥ 24 hodín, atriálnu septostómiu, transplantáciu pľúc a zhoršenie 6MWD oproti východiskovej hodnote v kombinácii aspoň s jedným z nasledujúcich: zhoršenie FC podľa WHO, prejavy/príznaky zhoršeného zlyhávania pravého srdca alebo pridanie novej základnej liečby PAH alebo zmena na parenterálnu cestu podávania.

V skupine liečenej sotaterceptom bolo riziko výskytu prvej udalosti klinického zhoršenia o 76 % nižšie v porovnaní so skupinou s placebom (HR: 0,24; 95 % IS: 0,14; 0,41; $p < 0,0001$) (pozri tabuľku 6). V skupine so sotaterceptom malo udalosť primárneho koncového ukazovateľa menej účastníkov (17 (10,6 %)) ako v skupine s placebom (59 (36,9 %)).

V skupine s placebom bol medián TTCW 23,0 mesiaca (95 % IS: 17,3; NR). Kaplanove-Meierove krivky ukázali skoré oddelenie začínajúce približne v 5. týždni a oddeľovanie sa prehlbovalo počas zvyšku trvania štúdie (pozri obrázok 2). Účinok liečby bol konzistentný v rôznych podskupinách: vek, pohlavie, podtyp PAH (idiopatická PAH, PAH spojená s CTD), dvojkombinačná alebo trojkombinačná základná liečba PAH, FC podľa WHO, infúzna liečba prostacyklínom oproti bez infúznej liečby prostacyklínom, PVR, eGFR, skóre REVEAL Lite 2, stredne nízke rizikové skóre COMPERA 2 oproti stredne vysokým rizikovým skóre COMPERA 2.

Tabuľka 6: Zložky primárneho koncového ukazovateľa v štúdiu HYPERION

	Sotatercept (N = 160) n (%)	Placebo (N = 160) n (%)	Pomer rizík (95 % IS) p-hodnota
Počet (%) účastníkov s ≥ 1 primárnou udalosťou počas štúdie HYPERION alebo po nej*	17 (10,6)	59 (36,9)	0,24 (0,14; 0,41) < 0,0001
Prvá udalosť z kompozitného primárneho koncového ukazovateľa, podľa zložky†			
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	7 (4,4)	5 (3,1)	
Neplánovaná hospitalizácia súvisiaca s PAH trvajúca > 24 hodín	2 (1,3)	12 (7,5)	
Atriálna septostómia	0	0	
Transplantácia pľúc	0	0	
Zhoršenie výkonnosti v cvičení z dôvodu PAH	8 (5,0)	46 (28,8)	
Účastníci s akoukoľvek udalosťou zo zložiek kompozitného ukazovateľa‡			
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	7 (4,4)	6 (3,8)	
Neplánovaná hospitalizácia súvisiaca s PAH trvajúca ≥ 24 hodín	3 (1,9)	14 (8,8)	
Atriálna septostómia	0	0	
Transplantácia pľúc	0	0	
Zhoršenie výkonnosti v cvičení z dôvodu PAH§	8 (5,0)	46 (28,8)	

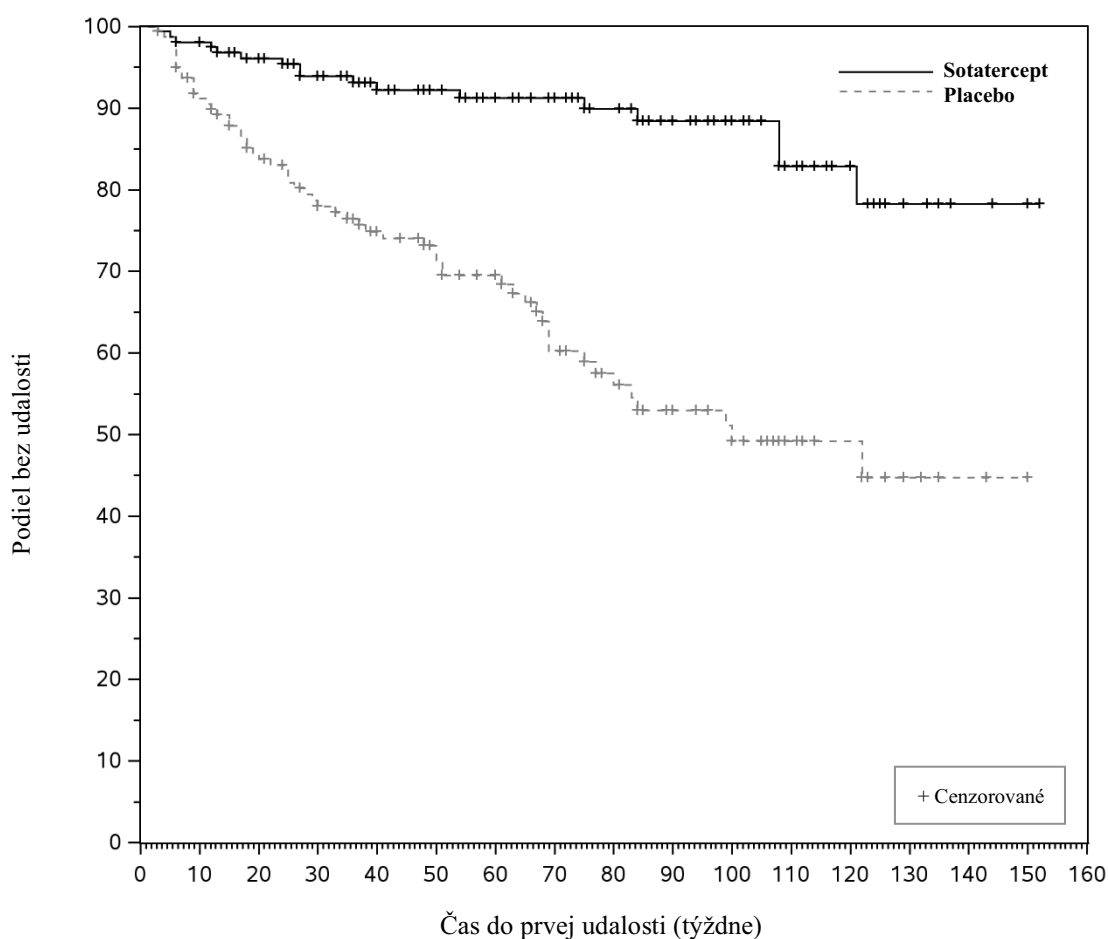
* Analýza primárneho kompozitného koncového ukazovateľa zahŕňa prvý výskyt posudzovanej udalosti klinického zhoršenia. Všetky úmrtia sú zahrnuté bez ohľadu na posudzovanie a bez ohľadu na to, či nastali počas štúdie HYPERION alebo po nej, okrem tých, ku ktorým došlo po zaradení do štúdie SOTERIA.

† Účastníci, u ktorých sa vyskytla > 1 zložka, sa započítavajú len pod zložku, ktorá nastala ako prvá. Účastníci, u ktorých sa ako prvá udalosť vyskytlo súčasne viacero zložiek, sa započítavajú pod každú príslušnú prvú zložku.

‡ Znázorňuje všetky zložky kompozitného primárneho koncového ukazovateľa ako samostatný výsledok. Účastník je zahrnutý vo viac ako jednom riadku, ak sa pozorovali viaceré udalosti, ktoré spĺňajú definíciu primárneho koncového ukazovateľa.

§ Definované ako zníženie 6MWD oproti priemeru zo skríningu v 2 po sebe idúcich testoch (ktoré musia mať od seba odstup najmenej 4 hodín) a aspoň 1 z nasledujúcich: zhoršenie FC podľa WHO, prejavy/príznaky zhoršeného zlyhávania pravého srdca; alebo pridanie/zmena základnej liečby PAH.

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka času do prvej klinickej udalosti zhoršenia v štúdiu HYPERION



n = počet osôb v riziku

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali zlepšenia viaczložkového zlepšenia (*multicomponent improvement*, MCI), NT-proBNP, FC podľa WHO a 6MWD.

MCI sa meralo podielom účastníkov, ktorí v 24. týždni dosiahli v porovnaní s východiskovým stavom všetky nasledujúce: zlepšenie 6MWD (zvýšenie ≥ 30 m), zlepšenie NT-proBNP (pokles NT-proBNP ≥ 30 % alebo udržanie/dosiahnutie hladiny NT-proBNP < 300 ng/l) a zlepšenie vo FC podľa WHO alebo udržanie FC II podľa WHO. Pozorovaný podiel účastníkov bol pre každú zložku definovanú MCI vyšší v skupine so sotaterceptom v porovnaní so skupinou s placebom. Podiel účastníkov, ktorí splnili všetky tri kritériá MCI bol významne vyšší v skupine so sotaterceptom (29,4 %) oproti skupine s placebom (14,6 %) ($p = 0,003$). V 24. týždni bol medián rozdielu v liečbe v 6MWD medzi skupinami so sotaterceptom a placebom 21,4 m (95 % IS: 4,65; 38,24). Medián rozdielu v liečbe v NT-proBNP medzi skupinami so sotaterceptom a placebom bol -308,6 pg/ml (95 % IS: -434,84; -182,37). Zlepšenie vo FC podľa WHO oproti východiskovej hodnote sa vyskytlo u 55,2 % pacientov v skupine so sotaterceptom oproti 38,9 % pacientov v skupine s placebom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Winrevairom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientov s PAH v štúdiách fázy 2 a 3 PULSAR, SPECTRA a STELLAR bol geometrický priemer (% variačný koeficient (*coefficient of variation*, CV %)) plochy pod krivkou (*area under the curve*, AUC) v rovnovážnom stave pri dávke 0,7 mg/kg každé 3 týždne 171,3 $\mu\text{g}\times\text{d}/\text{ml}$ (34,2 %) a maximálna koncentrácia v rovnovážnom stave (C_{max}) 9,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (30 %). AUC a C_{max} sotaterceptu sa zvyšujú proporcionálne s dávkou. Rovnovážny stav sa dosiahne približne po 15 týždňoch liečby. Pomer akumulácie AUC sotaterceptu bol približne 2,2. V štúdií fázy 3 ZENITH bola expozícia sotaterceptu u účastníkov s PAH konzistentná s vyššie uvedenými údajmi.

Absorpcia

Subkutánnu (s.c.) liekovú formu má na základe analýzy populačnej farmakokinetiky absolútnu biologickú dostupnosť približne 66 %. Maximálna koncentrácia sotaterceptu sa dosiahne pri mediáne času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie liečiva (T_{max}) približne 7 dní (rozsah od 2 do 8 dní) po viacnásobnom dávkovaní každé 4 týždne.

Distribúcia

Centrálny distribučný objem (CV%) sotaterceptu je približne 3,6 l (24,7 %). Periférny distribučný objem (CV%) je približne 1,7 l (73,3 %).

Biotransformácia

Sotatercept je katabolizovaný všeobecnými procesmi degradácie proteínov.

Eliminácia

Klírens sotaterceptu je približne 0,18 l/deň. Geometrický priemer terminálneho polčasu (CV%) je približne 21 dní (33,8 %).

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie a etnický pôvod

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike (FK) sotaterceptu na základe veku (18 až 81 rokov), pohlavia alebo etnického pôvodu (82,9 % belochov, 3,1 % černochoch, 7,1 % Ázijcov a 6,9 % iných).

Telesná hmotnosť

Klírens a centrálny distribučný objem sotaterceptu sa zvyšujú so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Odporúčaný dávkovací režim založený na hmotnosti vedie ku konzistentným expozíciám sotaterceptu.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika sotaterceptu bola porovnateľná u pacientov s PAH s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR v rozmedzí od 30 do 89 ml/min/1,73 m²) a tých s normálnou funkciou obličiek (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m²). Ťažká porucha funkcie obličiek (eGFR v rozmedzí od 15 do 30 ml/min/1,73 m², n = 3) nemala vplyv na FK sotaterceptu. Okrem toho je FK sotaterceptu porovnateľná medzi pacientmi bez PAH s konečným štádiom ochorenia obličiek (*end-stage renal disease*, ESRD) (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) a pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Sotatercept nie je dialyzovateľný počas hemodialýzy. K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití sotaterceptu u pacientov s PAH s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Porucha funkcie pečene

Sotatercept sa neskúmal u pacientov s PAH s poruchou funkcie pečene Childova-Pughova klasifikácia A až C). Nepredpokladá sa, že by porucha funkcie pečene ovplyvňovala metabolizmus sotaterceptu, pretože sotatercept sa metabolizuje prostredníctvom bunkového katabolizmu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

So sotaterceptom sa nevykonali žiadne štúdie karcinogenity alebo mutagenity.

Toxicita po opakovanom podávaní

Najdlhšie štúdie s.c. toxicity trvali u potkanov 3 mesiace a u opíc 9 mesiacov. U potkanov zahŕňali nežiaduce nálezy degeneráciu eferentných kanálikov/semenníkov, kongesciu/nekrózu nadobličiek a membranoproliferatívnu glomerulonefritídu a tubulointersticiálnu nefritídu v obličkách. Zmeny obličiek neboli po 1-mesačnom období zotavenia reverzibilné. U opíc zahŕňali nežiaduce zmeny zvýšenú intersticiálnu matrix na kortikomedulárnom spojení, zníženú veľkosť glomerulárnych klbk, glomerulonefritídu a tubulointersticiálnu nefritídu v obličkách. Zmeny v obličkách u opíc čiastočne ustúpili po 3-mesačnom období zotavenia. Pri hladine bez pozorovaných nežiaducich účinkov (*no observed adverse effect level*, NOAEL) u potkanov a opíc boli expozície sotaterceptu ≤ 2 -násobkom klinickej expozície pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí (*maximum recommended human dose*, MRHD). Ďalšie nálezy, ktoré sa vyskytli pri hraničných klinických expozíciách u opíc, zahŕňali zápalové infiltráty pečene, lymfoidnú depléciu v slezine a zápalové infiltráty v choroidálnom plexe.

Reprodukčná toxicita

V štúdií fertility u samíc sa predĺžilo trvanie estrálneho cyklu, znížili sa miery gravidity, došlo k zvýšeniu strát pred implantáciou a po nej a k zmenšeniu veľkosti živého vrhu. Pri NOAEL pre koncové ukazovatele samičej fertility bola expozícia sotaterceptu 2-násobkom klinickej AUC pri MRHD.

U samcov došlo k ireverzibilným histologickým zmenám v eferentných kanálikoch, semenníkoch a nadsemenníkoch. Histomorfologické zmeny v semenníkoch potkanov korelovali so zníženým indexom fertility, ktorý sa zvrátil počas 13-týždňového obdobia bez liečby. NOAEL pre histologické zmeny semenníkov nebola stanovená a NOAEL pre funkčné zmeny samčej fertility predstavuje systémovú expozíciu 2-násobku klinickej expozície pri MRHD.

V štúdiách embryo-fetálnej vývinovej toxicity zahŕňali účinky na potkanoch a králikoch zníženie počtu živých plodov a telesnej hmotnosti plodov, oneskorenie osifikácie a zvýšenie resorpcií a postimplantačných strát. Len u potkanov sa vyskytli aj zmeny na kostre (zvýšený počet nadpočetných rebier a zmeny v počte hrudných alebo bedrových stavcov). Pri NOAEL boli expozície sotaterceptu u potkanov 2-násobkom klinickej expozície pri MRHD a u králikov 0,4-násobkom.

V štúdií pre- a postnatálneho vývinu u potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky súvisiace so sotaterceptom u mláďat prvej filiálnej generácie (F1) od samíc, ktorým sa počas gravidity podávali dávky pri odhadovaných expozíciách až do 2-násobku MRHD. U mláďat F1 od samíc, ktorým sa podávali dávky počas laktácie, koreloval pokles hmotnosti mláďat s oneskorením sexuálneho dospievania. NOAEL pre účinky na rast a dospievanie mláďat predstavuje systémovú expozíciu 0,6-násobku klinickej expozície pri MRHD.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

kyselina citrónová, monohydrát (E330)
citrónan sodný (E331)
polysorbát 80 (E433)
sacharóza

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

4 roky

Po rekonštitúcii

Biochemická a biofyzikálna stabilita počas používania boli preukázané počas 4 hodín pri 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite alebo nie neskôr ako 4 hodiny po rekonštitúcii.

Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Winrevair 45 mg prášok na injekčný roztok

Injekčná liekovka s objemom 2 ml zo skla typu I uzavretá brómbutylovou gumovou zátkou s polymérovým povlakom a hliníkovým tesnením s limetkovo zeleným polypropylénovým vyklápacím viečkom obsahujúca 45 mg sotaterceptu.

Winrevair 60 mg prášok na injekčný roztok

Injekčná liekovka s objemom 2 ml zo skla typu I uzavretá brómbutylovou gumovou zátkou s polymérovým povlakom a hliníkovým tesnením s purpurovočerveným polypropylénovým vyklápacím viečkom obsahujúca 60 mg sotaterceptu.

Winrevair prášok na injekčný roztok je dostupný v nasledujúcich veľkostiach balenia:

- Balenie obsahujúce 1 injekčnú liekovku so 45 mg prášku
- Balenie obsahujúce 2 injekčné liekovky so 45 mg prášku
- Balenie obsahujúce 1 injekčnú liekovku so 60 mg prášku
- Balenie obsahujúce 2 injekčné liekovky so 60 mg prášku

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Výber vhodného balenia lieku

Ak si hmotnosť pacienta vyžaduje použitie dvoch 45 mg alebo dvoch 60 mg injekčných liekoviek, má sa použiť balenie s 2 injekčnými liekovkami namiesto dvoch balení s 1 injekčnou liekovkou, aby sa eliminovala potreba viacerých injekcií (pozri časť 6.5).

Pokyny na rekonštitúciu a podávanie

Winrevair prášok na injekčný roztok sa má pred použitím rekonštituovať a podať ako jedna injekcia podľa hmotnosti pacienta (pozri časť 4.2).

Rekonštitúcia

- Vyberte balenie z chladničky a pred prípravou počkajte 15 minút, kým liek dosiahne izbovú teplotu.
- Skontrolujte injekčnú liekovku, aby ste sa uistili, že liek nie je exspirovaný. Prášok má byť biely až takmer biely a môže vyzeráť ako celý alebo rozlámány koláč.
- Odstráňte viečko z injekčnej liekovky obsahujúcej prášok a utrite gumovú zátku alkoholovým tampónom.
- Rekonštituujte obsah injekčnej liekovky sterilnou vodou:
 - Do každej injekčnej liekovky Winrevair 45 mg vstreknite 1,0 ml sterilnej vody.
 - Do každej injekčnej liekovky Winrevair 60 mg vstreknite 1,3 ml sterilnej vody.Po rekonštitúcii môže 45 mg injekčná liekovka poskytnúť dávku iba do 0,9 ml lieku a 60 mg injekčná liekovka môže poskytnúť dávku iba do 1,2 ml lieku. Konečná koncentrácia po rekonštitúcii je 50 mg/ml.
- Jemným krúživým pohybom injekčnej liekovky rekonštituujte liek. Silno netraste ani nepretrepávajte.
- Nechajte injekčnú liekovku postáť až 3 minúty, aby zmizli bubliny.
- Vizuálne skontrolujte rekonštituovaný roztok. Po správnom premiešaní má byť rekonštituovaný roztok číry až opalescenčný a bezfarebný až mierne hnedastožltý a nemajú byť prítomné zhluky alebo prášok.
- Ak je predpísané balenie s 2 injekčnými liekovkami, zopakujte kroky v tejto časti na prípravu druhej injekčnej liekovky.
- Rekonštituovaný roztok použite čo najskôr, ale nie neskôr ako 4 hodiny po rekonštitúcii.

Podávanie

Winrevair sa má podávať ako jedna subkutánna injekcia.

- Pred prípravou dávkovacej injekčnej striekačky vizuálne skontrolujte rekonštituovaný roztok. Rekonštituovaný roztok má byť číry až opalescenčný a bezfarebný až mierne hnedastožltý a nemajú byť prítomné zhluky alebo prášok.
- Odoberte príslušný objem na injekciu z jednej alebo dvoch injekčných liekoviek v závislosti od hmotnosti pacienta.
- Vyberte miesto vpichu na bruchu (najmenej 5 cm od pupka), hornej časti stehna alebo hornej časti ramena a utrite ho alkoholovým tampónom. Pre každú injekciu vyberte nové miesto, ktoré nie je zjazvené, citlivé alebo pomliaždené.
- Podajte injekciu subkutánne.
- Vyprázdnenú injekčnú striekačku vyhod'te. Injekčnú striekačku znovu nepoužívajte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pokyny na (do)sledovateľnosť biologických liekov, pozri časť 4.4.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/24/1850/005

EU/1/24/1850/006

EU/1/24/1850/007

EU/1/24/1850/008

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. augusta 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Abbvie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester, MA 01605
USA

Samsung Biologics Co. Ltd
300 Songdo Bio-Daero
Yeonsu-Gu, Incheon, 21987
Kórejská republika

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE – VONKAJŠIA ŠKATUĽA

Súprava s jednou 45 mg injekčnou liekovkou

1. NÁZOV LIEKU

Winrevair 45 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
sotatercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 45 mg sotaterceptu. Koncentrácia rekonstituovaného roztoku je 50 mg/ml a možno odobrať 0,9 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina citrónová, monohydrát (E330), citrónan sodný (E331), polysorbát 80 (E433), sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

1 injekčná liekovka 45 mg (prášok), 1 naplnená injekčná striekačka (rozpúšťadlo), 1 adaptér na injekčnú liekovku, 1 dávkovacia injekčná striekačka, 1 injekčná ihla, 4 alkoholové tampóny

45 mg



5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a brožúrku.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1850/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Winrevair 45 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

19. INÉ – ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNEJ STRANE ŠKATULE

Vrchná priehradka

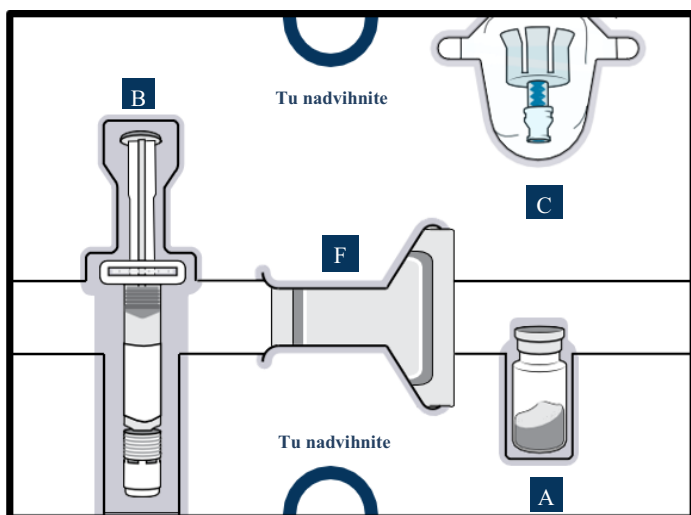
Pomôcky vo vrchnej priehradke slúžia na zmiešanie lieku.

A injekčná liekovka s liekom

B naplnená injekčná striekačka (rozpúšťadlo)

C adaptér na injekčnú liekovku

F alkoholové tampóny



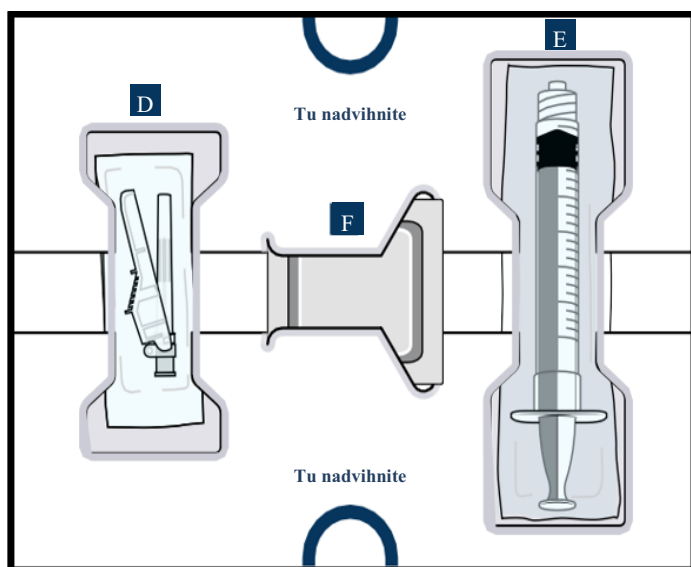
Spodná priehradka

Pomôcky v spodnej priehradke slúžia na injekčné podanie lieku.

D injekčná ihla

E dávkovacia injekčná striekačka

F alkoholové tampóny



Dôležité: Nepoužívajte Winrevair, kým váš zdravotnícky pracovník neukáže vám alebo vášmu opatrovateľovi správny spôsob prípravy a injekčného podania tohto lieku. Pred použitím Winrevairu si prečítajte **Návod na použitie**.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VRCHNEJ PRIEHRADKE ŠKATULE

Súprava s jednou 45 mg injekčnou liekovkou

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

A
B
C
F

Tu nadvihnite

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA SPODNEJ PRIEHRADKE ŠKATULE

Súprava s jednou 45 mg injekčnou liekovkou

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

D

E

F

Tu nadvihnite

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY

Súprava s jednou 45 mg injekčnou liekovkou

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Winrevair 45 mg prášok na injekciu
sotatercept
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

45 mg

6. INÉ

MSD

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA ŠTÍTKU NAPLNENEJ
INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

Súprava s jednou 45 mg injekčnou liekovkou

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre Winrevair 45 mg

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

MSD

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE – VONKAJŠIA ŠKATUĽA

Súprava s dvoma 45 mg injekčnými liekovkami

1. NÁZOV LIEKU

Winrevair 45 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
sotatercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 45 mg sotaterceptu. Koncentrácia rekonštituovaného roztoku je 50 mg/ml a možno odobrať 1,8 ml.

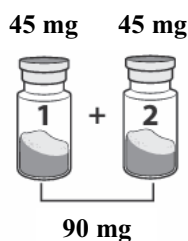
3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina citrónová, monohydrát (E330), citrónan sodný (E331), polysorbát 80 (E433), sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2 injekčné liekovky 45 mg (prášok), 2 naplnené injekčné striekačky (rozpúšťadlo), 2 adaptéry na injekčnú liekovku, 1 dávkovacia injekčná striekačka, 1 injekčná ihla, 8 alkoholových tampónov



5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a brožúrku.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1850/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Winrevair 2 x 45 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

19. INÉ – ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNEJ STRANE ŠKATULE

Vrchná priehradka

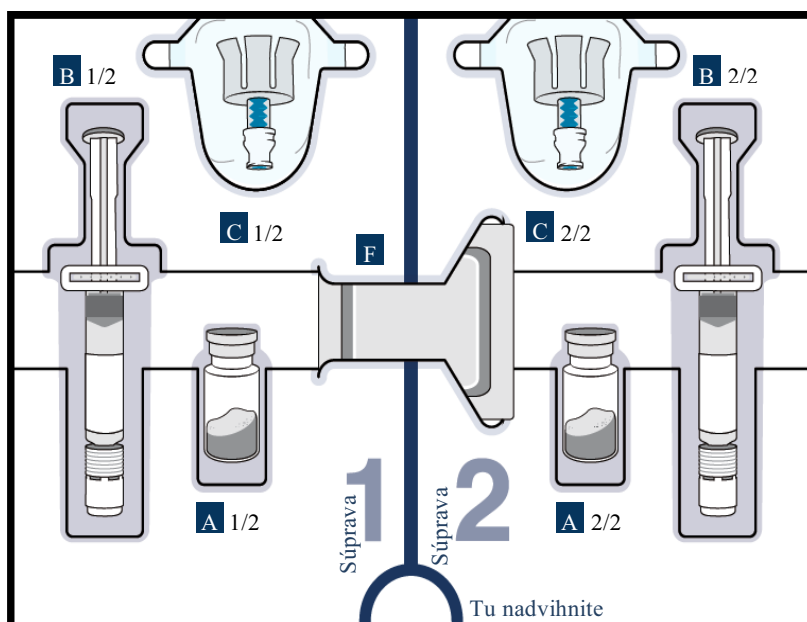
Pomôcky vo vrchnej priehradke slúžia na zmiešanie lieku.

A injekčná liekovka s liekom

B naplnená injekčná striekačka (rozpúšťadlo)

C adaptér na injekčnú liekovku

F alkoholové tampóny



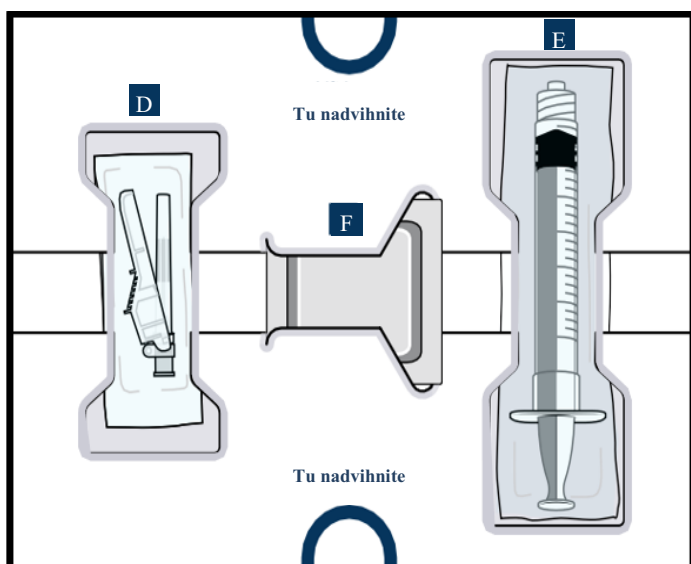
Spodná priehradka

Pomôcky v spodnej priehradke slúžia na injekčné podanie lieku.

D injekčná ihla

E dávkovacia injekčná striekačka

F alkoholové tampóny



Dôležité: Nepoužívajte Winrevair, kým váš zdravotnícky pracovník neukáže vám alebo vášmu opatrovateľovi správny spôsob prípravy a injekčného podania tohto lieku. Pred použitím Winrevairu si prečítajte Návod na použitie.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VRCHNEJ PRIEHRADKE ŠKATULE

Súprava s dvoma 45 mg injekčnými liekovkami

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Súprava 1

1/2 A

1/2 B

1/2 C

F

Súprava 2

2/2 A

2/2 B

2/2 C

Tu nadvihnite

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA SPODNEJ PRIEHRADKE ŠKATULE

Súprava s dvoma 45 mg injekčnými liekovkami

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

D

E

F

Tu nadvihnite

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY

Súprava s dvoma 45 mg injekčnými liekovkami

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Winrevair 45 mg prášok na injekciu
sotatercept
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

45 mg

6. INÉ

MSD

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA ŠTÍTKU NAPLNENEJ
INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

Súprava s dvoma 45 mg injekčnými liekovkami

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre Winrevair 45 mg

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

MSD

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE – VONKAJŠIA ŠKATUĽA

Súprava s jednou 60 mg injekčnou liekovkou

1. NÁZOV LIEKU

Winrevair 60 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
sotatercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 60 mg sotaterceptu. Koncentrácia rekonstituovaného roztoku je 50 mg/ml a možno odobrať 1,2 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina citrónová, monohydrát (E330), citrónan sodný (E331), polysorbát 80 (E433), sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

1 injekčná liekovka **60 mg** (prášok), 1 naplnená injekčná striekačka (rozpúšťadlo), 1 adaptér na injekčnú liekovku, 1 dávkovacia injekčná striekačka, 1 injekčná ihla, 4 alkoholové tampóny

60 mg



5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a brožúrku.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1850/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Winrevair 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

19. INÉ – ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNEJ STRANE ŠKATULE

Vrchná priehradka

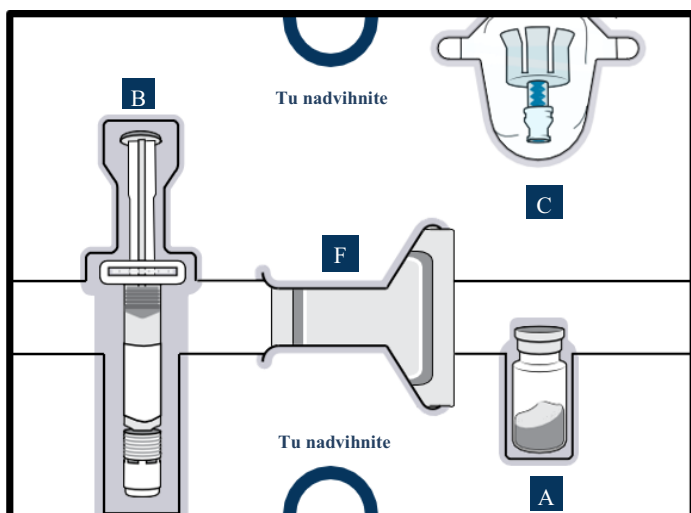
Pomôcky vo vrchnej priehradke slúžia na zmiešanie lieku.

A injekčná liekovka s liekom

B naplnená injekčná striekačka (rozpúšťadlo)

C adaptér na injekčnú liekovku

F alkoholové tampóny



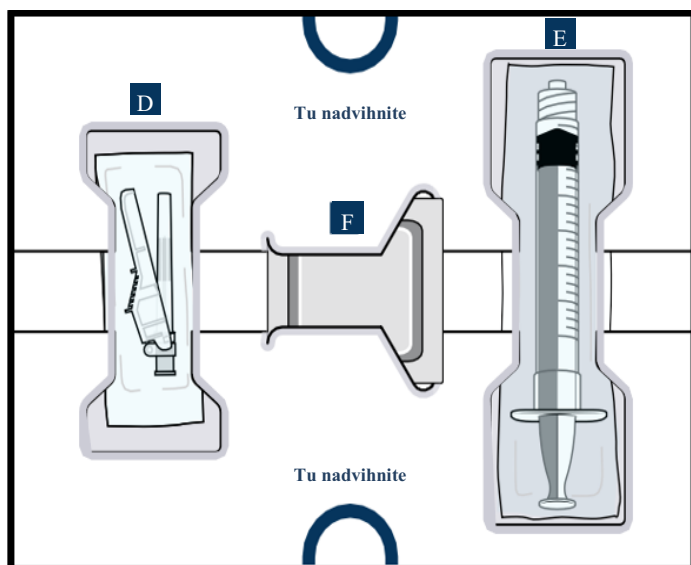
Spodná priehradka

Pomôcky v spodnej priehradke slúžia na injekčné podanie lieku.

D injekčná ihla

E dávkovacia injekčná striekačka

F alkoholové tampóny



Dôležité: Nepoužívajte Winrevair, kým váš zdravotnícky pracovník neukáže vám alebo vášmu opatrovateľovi správny spôsob prípravy a injekčného podania tohto lieku. Pred použitím Winrevairu si prečítajte **Návod na použitie**.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VRCHNEJ PRIEHRADKE ŠKATULE

Súprava s jednou 60 mg injekčnou liekovkou

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

A
B
C
F

Tu nadvihnite

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA SPODNEJ PRIEHRADKE
ŠKATULE**

Súprava s jednou 60 mg injekčnou liekovkou

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

D
E
F

Tu nadvihnite

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY

Súprava s jednou 60 mg injekčnou liekovkou

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Winrevair 60 mg prášok na injekciu
sotatercept
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

60 mg

6. INÉ

MSD

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA ŠTÍTKU NAPLNENEJ
INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

Súprava s jednou 60 mg injekčnou liekovkou

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre Winrevair 60 mg

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1,3 ml

6. INÉ

MSD

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE – VONKAJŠIA ŠKATUĽA

Súprava s dvoma 60 mg injekčnými liekovkami

1. NÁZOV LIEKU

Winrevair 60 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
sotatercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 60 mg sotaterceptu. Koncentrácia rekonštituovaného roztoku je 50 mg/ml a možno odobrať 2,4 ml.

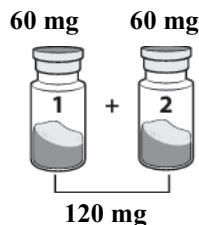
3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina citrónová, monohydrát (E330), citrónan sodný (E331), polysorbát 80 (E433), sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2 injekčné liekovky 60 mg (prášok), 2 naplnené injekčné striekačky (rozpúšťadlo), 2 adaptéry na injekčnú liekovku, 1 dávkovacia injekčná striekačka, 1 injekčná ihla, 8 alkoholových tampónov



5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a brožúrku.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1850/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Winrevair 2 x 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

19. INÉ – ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNEJ STRANE ŠKATULE

Vrchná priehradka

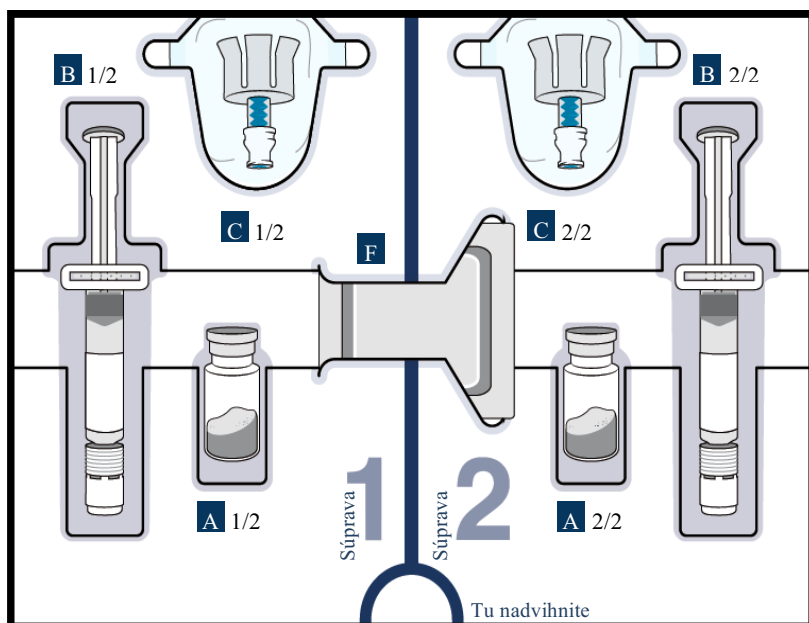
Pomôcky vo vrchnej priehradke slúžia na zmiešanie lieku.

A injekčná liekovka s liekom

B naplnená injekčná striekačka (rozpúšťadlo)

C adaptér na injekčnú liekovku

F alkoholové tampóny



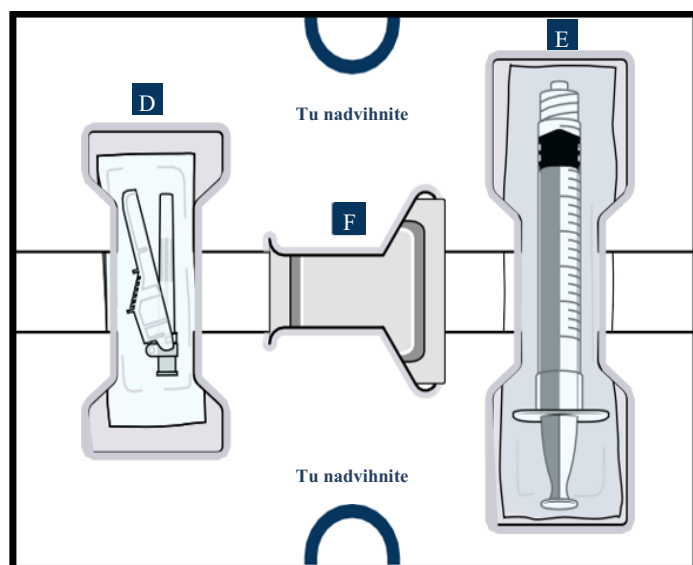
Spodná priehradka

Pomôcky v spodnej priehradke slúžia na injekčné podanie lieku.

D injekčná ihla

E dávkovacia injekčná striekačka

F alkoholové tampóny



Dôležité: Nepoužívajte Winrevair, kým váš zdravotnícky pracovník neukáže vám alebo vášmu opatrovateľovi správny spôsob prípravy a injekčného podania tohto lieku. Pred použitím Winrevairu si prečítajte **Návod na použitie**.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VRCHNEJ PRIEHRADKE ŠKATULE

Súprava s dvoma 60 mg injekčnými liekovkami

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Súprava 1

1/2 A

1/2 B

1/2 C

F

Súprava 2

2/2 A

2/2 B

2/2 C

Tu nadvihnite

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA SPODNEJ PRIEHRADKE ŠKATULE

Súprava s dvoma 60 mg injekčnými liekovkami

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

D
E
F

Tu nadvihnite

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY

Súprava s dvoma 60 mg injekčnými liekovkami

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Winrevair 60 mg prášok na injekciu
sotatercept
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

60 mg

6. INÉ

MSD

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA ŠTÍTKU NAPLNENEJ
INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

Súprava s dvoma 60 mg injekčnými liekovkami

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre Winrevair 60 mg

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1,3 ml

6. INÉ

MSD

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE – VONKAJŠIA ŠKATUĽA

Balenie s jednou 45 mg injekčnou liekovkou

1. NÁZOV LIEKU

Winrevair 45 mg prášok na injekčný roztok
sotatercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 45 mg sotaterceptu. Koncentrácia rekonštituovaného roztoku je 50 mg/ml a možno odobrať 0,9 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina citrónová, monohydrát (E330), citrónan sodný (E331), polysorbát 80 (E433), sacharóza.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok

1 injekčná liekovka 45 mg

45 mg



5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1850/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY

Balenie s jednou 45 mg injekčnou liekovkou

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Winrevair 45 mg prášok na injekciu
sotatercept
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

45 mg

6. INÉ

MSD

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE – VONKAJŠIA ŠKATUĽA

Balenie s dvoma 45 mg injekčnými liekovkami

1. NÁZOV LIEKU

Winrevair 45 mg prášok na injekčný roztok
sotatercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 45 mg sotaterceptu. Koncentrácia rekonštituovaného roztoku je 50 mg/ml a možno odobrať 1,8 ml.

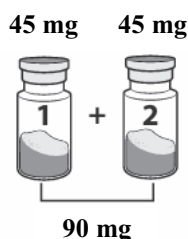
3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina citrónová, monohydrát (E330), citrónan sodný (E331), polysorbát 80 (E433), sacharóza.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok

2 injekčné liekovky 45 mg



5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1850/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY

Balenie s dvoma 45 mg injekčnými liekovkami

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Winrevair 45 mg prášok na injekciu
sotatercept
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

45 mg

6. INÉ

MSD

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE – VONKAJŠIA ŠKATUĽA

Balenie s jednou 60 mg injekčnou liekovkou

1. NÁZOV LIEKU

Winrevair 60 mg prášok na injekčný roztok
sotatercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 60 mg sotaterceptu. Koncentrácia rekonštituovaného roztoku je 50 mg/ml a možno odobrať 1,2 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina citrónová, monohydrát (E330), citrónan sodný (E331), polysorbát 80 (E433), sacharóza.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok

1 injekčná liekovka 60 mg

60 mg



5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1850/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY

Balenie s jednou 60 mg injekčnou liekovkou

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Winrevair 60 mg prášok na injekciu
sotatercept
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

60 mg

6. INÉ

MSD

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE – VONKAJŠIA ŠKATUĽA

Balenie s dvoma 60 mg injekčnými liekovkami

1. NÁZOV LIEKU

Winrevair 60 mg prášok na injekčný roztok
sotatercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 60 mg sotaterceptu. Koncentrácia rekonštituovaného roztoku je 50 mg/ml a možno odobrať 2,4 ml.

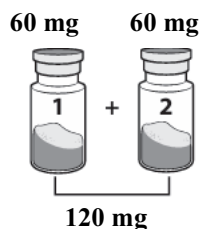
3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina citrónová, monohydrát (E330), citrónan sodný (E331), polysorbát 80 (E433), sacharóza

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok

2 injekčné liekovky 60 mg



5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1850/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY

Balenie s dvoma 60 mg injekčnými liekovkami

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Winrevair 60 mg prášok na injekciu
sotatercept
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

60 mg

6. INÉ

MSD

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Winrevair 45 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok Winrevair 60 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok sotatercept

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Winrevair a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Winrevair
3. Ako používať Winrevair
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Winrevair
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Winrevair a na čo sa používa

Winrevair obsahuje liečivo nazývané sotatercept.

Spolu s inými liečbami sa používa na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) u **dospelých**. PAH je typ vysokého krvného tlaku v tepnách vašich pľúc. Pri PAH sa tieto tepny zužujú, čo sťažuje srdcu pumpovanie krvi cez tieto cievy a to vedie k príznakom, ako sú únava, závraty a ťažkosti s dýchaním.

Winrevair pôsobí na príčiny PAH, ktoré sú zodpovedné za zúženie tepien vašich pľúc. Vďaka tomu sa srdcu ľahšie pumpuje krv do vašich pľúc a vaše ochorenie postupuje pomalšie. Môže to zmierniť vaše príznaky PAH, pomôcť vám žiť dlhšie a znížiť vašu potrebu transplantácie pľúc alebo hospitalizácie pre PAH.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Winrevair

Nepoužívajte Winrevair

- ak ste alergický na sotatercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak je počet krvných doštičiek vo vašej krvi opakovane veľmi nízky.

Upozornenia a opatrenia

Winrevair môže vo vašej krvi zvýšiť hladiny hemoglobínu, znížiť počet krvných doštičiek alebo zvýšiť riziko závažného krvácania.

Predtým, ako začnete používať Winrevair a počas jeho používania, sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika, ak máte:

- **vysoké hladiny hemoglobínu** (bielkovina v červených krvinkách, ktorá prenáša kyslík) **vo vašej krvi**.
To môže zvýšiť pravdepodobnosť tvorby krvnej zrazeniny, ktorá môže upchať krvnú cievu. Váš lekár bude kontrolovať hladiny hemoglobínu pravidelnými krvnými vyšetreniami pred každou z vašich prvých 5 dávok Winrevairu alebo v prípade potreby dlhšie pred každou dávkou, a pravidelne počas používania tohto lieku.
- **nízky počet krvných doštičiek vo vašej krvi** (krvné bunky, ktoré napomáhajú zrážaniu krvi).
To môže spôsobiť ľahkú tvorbu podliatin, neprestávajúce krvácanie z rezných rán a nosa. Váš lekár bude kontrolovať počet krvných doštičiek pravidelnými krvnými vyšetreniami pred každou z vašich prvých 5 dávok Winrevairu alebo v prípade potreby dlhšie pred každou dávkou, a pravidelne počas používania tohto lieku. Váš lekár nezačne vašu liečbu, ak bude počet krvných doštičiek vo vašej krvi opakovane veľmi nízky.
- **prejavy a príznaky závažného krvácania:**
 - pretrvávajúca bolesť hlavy
 - nevoľnosť
 - slabosť
 - čierna alebo dechtovitá stolica
 - krv v stolici
 - jasne červená krv pri vracaní alebo kašľaní
 - pretrvávajúce kŕče v bruchu
 - silná bolesť chrbta
 - nezvyčajne silné menštruačné krvácanie

Toto sú prejavy a príznaky závažného krvácania, ktoré sa môžu vyskytnúť, ak používate Winrevair, a je pravdepodobnejšie, že sa vyskytnú, ak používate Winrevair s určitými liekmi. Váš lekár vám povie, ako ich rozpoznať. Obráťte sa na svojho lekára, ak spozorujete akýkoľvek z týchto prejavov alebo príznakov. Závažné krvácanie môže viesť k hospitalizácii, potrebe transfúzie krvi alebo inej liečby a môže byť život ohrozujúce.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospievajúcim vo veku menej ako 18 rokov. Nie je známe, či je tento liek bezpečný a či účinkuje u ľudí vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Winrevair

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Tehotenstvo:

Winrevair môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Tento liek sa počas tehotenstva neodporúča. Váš lekár by mal urobiť tehotenský test predtým, ako začnete vašu liečbu a počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke Winrevairu musíte používať účinnú ochranu pred počatím (antikoncepciu). Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika na metódy ochrany pred počatím, ktoré by vám vyhovovali.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak otehotníte alebo si myslíte, že môžete byť tehotná počas používania tohto lieku.

Dojčenie:

Nie je známe, či Winrevair prechádza do materského mlieka. Počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke Winrevairu nedojčíte. Porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom o najlepšom spôsobe kŕmenia vášho dieťaťa.

Plodnosť:

Winrevair môže u žien a mužov znížiť plodnosť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že tento liek ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Winrevair obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 miligramov) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Winrevair obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 0,20 mg polysorbátu 80 v každom ml rekonštituovaného roztoku. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať Winrevair

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Odporúčaná dávkovacia schéma je jedna injekcia každé 3 týždne.

Vaša dávka

- Vaša dávka Winrevairu závisí od vašej telesnej hmotnosti a vyšetrení krvi. Liečbu začnete dávkou 0,3 mg/kg, ktorá sa zvýši na 0,7 mg/kg.
- Váš lekár vám povie, koľko Winrevairu máte používať a kedy ho máte používať. Je veľmi dôležité, aby ste dodržiavali pokyny svojho lekára.
- Nepoužívajte Winrevair častejšie, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste istý, kedy máte použiť Winrevair, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár bude kontrolovať vašu dávku

- Pred každou z vašich prvých 5 dávok alebo v prípade potreby dlhšie pred každou dávkou a pravidelne počas používania Winrevairu vám váš lekár urobí vyšetrenia krvi. Váš lekár vás tak môže sledovať a určiť pre vás najlepšiu dávku.
- Váš lekár vám môže zmeniť dávku, oddialiť liečbu alebo ukončiť liečbu v závislosti od vašej odpovede na Winrevair.

Ako budete používať Winrevair

Winrevair budete používať ako injekciu tesne pod vašu kožu (subkutánne (s.c.)) len do týchto miest vpichu:

- **brucho**, najmenej 5 cm od pupka, **alebo**
- **horná časť stehna**.

Poznámka: V prípade, že vám injekciu podáva váš lekár alebo zdravotná sestra, môžu ako miesto vpichu použiť aj hornú časť vášho ramena, pretože boli zaškolení, ako injekciu správne podať.

Predtým ako použijete Winrevair

- Ak váš lekár rozhodne, že vy alebo váš opatrovatel' môžete podávať injekcie Winrevairu doma, vy alebo váš opatrovatel' musíte byť zaškolení. Toto školenie vás naučí správny spôsob prípravy a podania injekcie Winrevairu. Nepokúšajte sa injekčne podať Winrevair, kým vám váš lekár neukáže, ako to máte správne urobiť.
- Váš lekár vám povie, koľko Winrevairu máte používať a kedy ho máte používať.
- **Prečítajte si samostatnú brožútku „Návod na použitie“**, ktorá sa dodáva s Winrevairom.

Ak použijete menej alebo viac Winrevairu, ako máte

Ak použijete menej alebo viac Winrevairu, ako máte, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete použiť Winrevair

Ak vynecháte svoju predpísanú dávku Winrevairu a je to do 3 dní od dňa, kedy ste si ju mali podať, podajte si ju okamžite a pri ďalšej dávke pokračujte vo svojom pôvodnom pláne. Ak vynecháte svoju predpísanú dávku Winrevairu a prešli viac ako 3 dni od doby, kedy ste si ju mali podať, je potrebné zmeniť schému podávania injekcií, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ktorý vám poradí.

Ak prestanete používať Winrevair

Nemeňte si dávku ani neprestaňte používať Winrevair bez toho, aby ste sa porozprávali so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Závažné vedľajšie účinky:

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika, ak spozorujete:

- ľahkú tvorbu podliatin, dlhotrvajúce krvácanie z rezných rán a nosa. Môžu to byť prejavy nízkeho počtu krvných doštičiek (trombocytopénia). Ukáže sa to vo vašich vyšetreniach krvi.

Okrem toho vám váš lekár bude pravidelne robiť vyšetrenia krvi, aby zistil, či máte:

- vysoké hladiny hemoglobínu.

Vyššie uvedené závažné vedľajšie účinky môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

Ďalšie možné vedľajšie účinky:

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy,
- krvácanie z nosa (epistaxa),
- pavučinové žilky alebo drobné krvné cievky, ktoré vyzerajú ako ružové alebo červené čiary na koži (teleangiectázia),
- hnačka,
- závrat,
- vyrážka na koži,
- krvácanie z ďasien,
- bolesť chrbta,
- krvácanie v tráviacom systéme (žalúdok, črevá alebo konečník), ktoré sa môže prejaviť ako krv vo zvratkoch alebo stolici.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- vysoký krvný tlak,
- začervenanie kože,
- bledšie alebo biele škvrny na koži (hypopigmentácia kože),
- svrbenie v mieste vpichu,
- infekcia močových ciest (obličiek, močového mechúra alebo močovodu), ktorá môže spôsobiť bolesť dolnej časti chrbta alebo brucha a pocit pálenia pri močení,
- krehké alebo rozšírené krvné cievky v hrubom čreve (kolonická angioektázia).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 z 100 osôb):

- intrapulmonálny skrat (stav, pri ktorom krv obchádza obvyklú cestu cez pľúca, čo môže spôsobiť znížený prísun kyslíka do tela).

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- nahromadenie tekutiny okolo srdca (perikardiálny výpotok).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Winrevair

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek si máte podať ihneď po zmiešaní liekového prášku so sterilnou vodou na injekciu, najneskôr však do 4 hodín po zmiešaní.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Winrevair obsahuje

- Liečivo je sotatercept. Každá injekčná liekovka obsahuje 45 mg alebo 60 mg sotaterceptu. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml roztoku 50 mg sotaterceptu.
- Ďalšie zložky sú
 - V prášku: kyselina citrónová, monohydrát (E330), citrónan sodný (E331) (pozri časť 2 „Winrevair obsahuje sodík“), polysorbát 80 (E433) (pozri časť 2 „Winrevair obsahuje polysorbát 80“) a sacharóza.
 - V rozpúšťadle: voda na injekcie.

Ako vyzerá Winrevair a obsah balenia

Winrevair je prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (prášok na injekciu). Biely až takmer biely prášok sa dodáva v 2 ml sklenenej injekčnej liekovke obsahujúcej 45 mg alebo 60 mg sotaterceptu. Rozpúšťadlo je číra a bezfarebná voda na injekcie v naplnenej injekčnej striekačke s objemom 1 ml alebo 1,3 ml.

Winrevair 45 mg je dostupný v:

- balení obsahujúcim 1 injekčnú liekovku so 45 mg (prášok), 1 naplnenú injekčnú striekačku s 1,0 ml (rozpúšťadlo), 1 adaptér na injekčnú liekovku, 1 dávkovaciu injekčnú striekačku, 1 injekčnú ihlu a 4 alkoholové tampóny,
- balení obsahujúcim 2 injekčné liekovky so 45 mg (prášok), 2 naplnené injekčné striekačky s 1,0 ml (rozpúšťadlo), 2 adaptéry na injekčnú liekovku, 1 dávkovaciu injekčnú striekačku, 1 injekčnú ihlu a 8 alkoholových tampónov.

Winrevair 60 mg je dostupný v:

- balení obsahujúcom 1 injekčnú liekovku so 60 mg (prášok), 1 naplnenú injekčnú striekačku s 1,3 ml (rozpúšťadlo), 1 adaptér na injekčnú liekovku, 1 dávkovaciu injekčnú striekačku, 1 injekčnú ihlu a 4 alkoholové tampóny,
- balení obsahujúcom 2 injekčné liekovky so 60 mg (prášok), 2 naplnené injekčné striekačky s 1,3 ml (rozpúšťadlo), 2 adaptéry na injekčnú liekovku, 1 dávkovaciu injekčnú striekačku, 1 injekčnú ihlu a 8 alkoholových tampónov.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 277 050 000

dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: +45 4482 4000

dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

dpoccyprus@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

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

medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@msd.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: +372 614 4200

dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc.greece@msd.com

Österreich

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

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Winrevair prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok sa má pred použitím rekonstituovať a podať ako jednorazová injekcia podľa hmotnosti pacienta (odporúčaný dávkovací režim pozri v časti 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku).

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie Winrevair prášku a rozpúšťadla na injekčný roztok pozri v samostatnej brožúrke Návod na použitie, ktorá sa dodáva spolu s touto písomnou informáciou pre používateľa. Prehľad pokynov na rekonštitúciu a podávanie je uvedený nižšie.

Pokyny na rekonštitúciu

- Vyberte súpravu z chladničky a pred prípravou počkajte 15 minút, kým naplnená injekčná striekačka (naplnené injekčné striekačky) a liek dosiahnu izbovú teplotu.
- Skontrolujte injekčnú liekovku, aby ste sa uistili, že liek nie je exspirovaný. Prášok má byť biely až takmer biely a môže vyzeráť ako celý alebo rozlámány koláč.
- Odstráňte viečko z injekčnej liekovky obsahujúcej prášok a utrite gumovú zátku alkoholovým tampónom.
- Na injekčnú liekovku nasadíte adaptér na injekčnú liekovku.
- Vizuálne skontrolujte naplnenú injekčnú striekačku, či nie je poškodená alebo nepresakuje, a sterilnú vodu vo vnútri, aby ste sa uistili, že v nej nie sú žiadne viditeľné častice.
- Odlomte uzáver naplnenej injekčnej striekačky a nasadíte injekčnú striekačku na adaptér na injekčnú liekovku.
- Vstreknite všetku sterilnú vodu z nasadenej injekčnej striekačky do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok:
 - Naplnená injekčná striekačka dodávaná s injekčnou liekovkou so 45 mg obsahuje 1,0 ml sterilnej vody.
 - Naplnená injekčná striekačka dodávaná s injekčnou liekovkou so 60 mg obsahuje 1,3 ml sterilnej vody.
- Po rekonštitúcii môže 45 mg injekčná liekovka poskytnúť dávku iba do 0,9 ml lieku a 60 mg injekčná liekovka môže poskytnúť dávku iba do 1,2 ml lieku. Konečná koncentrácia po rekonštitúcii je 50 mg/ml.
- Jemným krúživým pohybom injekčnej liekovky rekonštituujete liek. Silno netraste ani nepretrepávajte.
- Nechajte injekčnú liekovku postáť až 3 minúty, aby zmizli bubliny.
- Vizuálne skontrolujte rekonštituovaný roztok. Po správnom premiešaní má byť rekonštituovaný roztok číry až opalescenčný a bezfarebný až mierne hnedastožltý a nemajú byť prítomné zhluky alebo prášok.
- Odskrutkujte injekčnú striekačku z adaptéra na injekčnú liekovku a vyprázdnenú injekčnú striekačku vyhodte.
- Ak je predpísaná súprava s 2 injekčnými liekovkami, zopakujte kroky v tejto časti na prípravu druhej injekčnej liekovky.
- Rekonštituovaný roztok použite čo najskôr, ale nie neskôr ako 4 hodiny po rekonštitúcii.

Príprava dávkovacej injekčnej striekačky

- Pred prípravou dávkovacej injekčnej striekačky vizuálne skontrolujte rekonštituovaný roztok. Rekonštituovaný roztok má byť číry až opalescenčný a bezfarebný až mierne hnedastožltý a nemajú byť prítomné zhluky alebo prášok.
- Utrite adaptér na injekčnú liekovku alkoholovým tampónom.
- Vyberte dávkovaciu injekčnú striekačku z jej obalu a nasadíte ju na adaptér na injekčnú liekovku.
- Otočte injekčnú striekačku a injekčnú liekovku hore dnom a na základe hmotnosti pacienta odoberte príslušný objem na injekciu.
 - Ak si množstvo dávky vyžaduje použitie dvoch injekčných liekoviek, odoberte celý obsah prvej injekčnej liekovky a pomaly premiestnite celý obsah do druhej injekčnej liekovky, aby ste zaistili presnosť dávky.
 - Otočte injekčnú striekačku a injekčnú liekovku hore dnom a odoberte požadované množstvo lieku.
- Ak je to potrebné, zatlačte piest, aby ste z injekčnej striekačky odstránili prebytočný liek alebo vzduch.

- Odstráňte injekčnú striekačku z adaptéra na injekčnú liekovku a nasad'ite injekčnú ihlu.

Pokyny na podávanie

Winrevair sa má podávať ako jedna s.c. injekcia.

- Vyberte miesto vpichu na bruchu (najmenej 5 cm od pupka), hornej časti stehna alebo hornej časti ramena a utrite ho alkoholovým tampónom. Pre každú injekciu vyberte nové miesto, ktoré nie je zjazvené, citlivé alebo pomliaždené.
 - Pri podaní pacientom alebo opatrovateľom, majú byť títo poučení podávať injekciu iba do brucha alebo hornej časti stehna (pozri brožúrku „**Návod na použitie**“).
- Podajte s.c. injekciu.
- Vyprázdnenú injekčnú striekačku vyhod'ite. Injekčnú striekačku znovu nepoužívajte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pokyny na (do)sledovateľnosť biologických liekov nájdete v časti 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Návod na použitie

Winrevair 45 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (balenie s 1 injekčnou liekovkou)

Winrevair 60 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (balenie s 1 injekčnou liekovkou)
sotatercept

DÔLEŽITÉ: pred použitím si prečítajte túto brožúrku

Návod na použitie

Winrevair 45 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (balenie s 1 injekčnou liekovkou)

Winrevair 60 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (balenie s 1 injekčnou liekovkou)

Táto brožúrka obsahuje pokyny na prípravu a injekčné podanie Winrevair prášku a rozpúšťadla na injekčný roztok. Písomná informácia pre používateľa, ktorá je tiež súčasťou balenia, obsahuje všetky pre vás dôležité informácie.

Dávka je závislá od hmotnosti pacienta

Iba na subkutánnu (s.c.) injekciu (podajte injekčne priamo pod kožu)

Obsah brožúrky: (Dôležité)

Skôr ako začnete.....	4
Dôležité informácie pre zdravotníckych pracovníkov.....	5
Spoznajte súčasti svojho balenia	6
Dôležité informácie, ktoré potrebujete vedieť pred podaním injekcie	8
Uchovávanie vášho balenia	9
Na začiatok	10
- Zmiešajte liekový prášok do tekutého stavu	12
- Odoberte svoju predpísanú dávku.....	24
- Injekčne podajte svoj liek	34
Ako zlikvidovať Winrevair	36
Často kladené otázky	38

Skôr ako začnete

Prečítajte si túto brožúrku

Pred prvým použitím Winrevairu a pred každým podaním si prečítajte tieto pokyny od začiatku do konca. Môžu sa objaviť nové informácie.

Začnite so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou

Nepoužívajte Winrevair, kým vám alebo vášmu opatrovateľovi váš lekár alebo zdravotná sestra neukážu správny spôsob prípravy a podania injekcie. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám musia ukázať, ako si podať injekciu Winrevairu predtým, ako ho vy prvýkrát použijete.

Otázky?

Ak máte otázky týkajúce sa správneho podávania Winrevairu alebo potrebujete viac informácií, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

! Dôležité informácie pre zdravotníckych pracovníkov

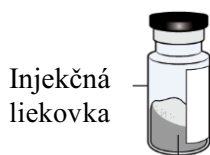
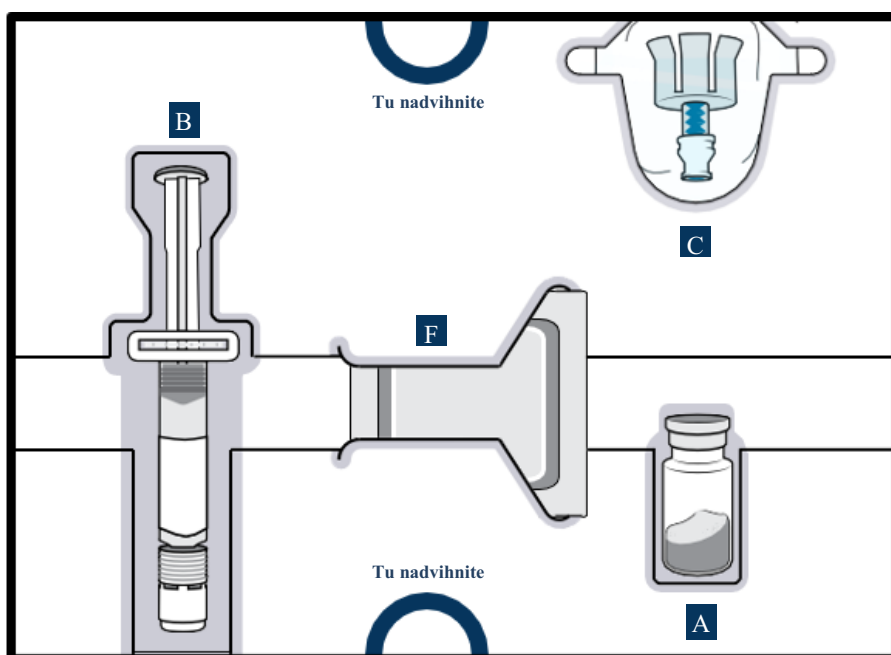
Zdravotnícky pracovník poskytne školenie týkajúce sa správnej prípravy a podávania Winrevairu krok za krokom podľa tejto brožúrky „Návod na použitie“ a rozhodne, či je pacient alebo opatrovateľ schopný samostatne pripraviť a podávať Winrevair.

Uistite sa, že pacient alebo opatrovateľ vie nasledovné kroky urobiť správne:

1. Rekonštituovať liek
2. Odmerať správne množstvo lieku podľa lekárskeho predpisu
3. Vybrať a pripraviť správne miesto vpichu
4. Podat' liek subkutánnou injekciou

Spoznaťte súčasti svojho balenia

Vrchná priehradka: slúži na zmiešanie lieku.



Injekčná
liekovka

Liekový prášok

A 1 injekčná
liekovka s liekovým
práškom Winrevair

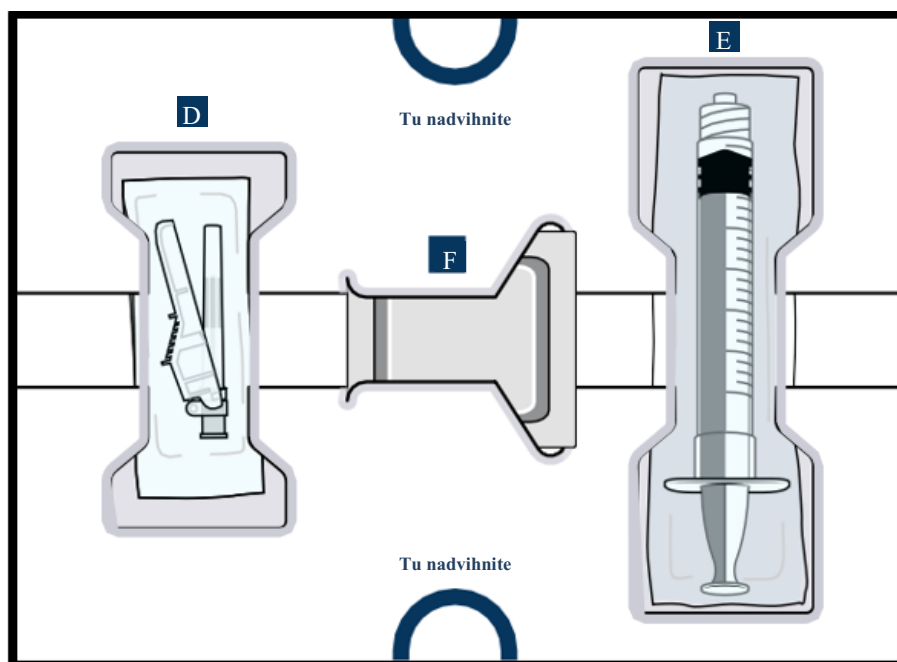


B 1 naplnená injekčná striekačka
(rozpúšťadlo) so sterilnou vodou
na zmiešanie liekového prášku do
tekutého stavu

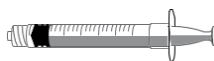


C 1 adaptér na injekčnú
liekovku (ďalej len „adaptér“) na
pripojenie injekčnej striekačky
k injekčnej liekovke

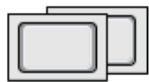
Spodná priehradka: používa sa pri **injekčnom podaní** lieku



D – 1 injekčná ihla



E – 1 prázdna dávkovacia
injekčná striekačka
na odmeranie, odobratie
a injekčné podanie vášho lieku



F – 4 alkoholové
tampóny (2 v každej
priehradke)

Dôležité informácie, ktoré potrebujete vedieť pred podaním injekcie

- Tento liek musíte pred použitím zmiešať. Pri podaní injekcie sa uistite, že liekový prášok je v injekčnej liekovke úplne rozpustený.
- **Pri každom použití lieku skontrolujte svoju predpísanú dávku (množstvo v „ml“). Vaša predpísaná dávka sa môže zmeniť.**
- Na prípravu predpísanej dávky používajte iba pomôcky, ktoré sú v balení.
- Neotvárajte balenie ani nezmiešavajte liek, kým nie ste pripravený/á ho použiť.
- **Žiadne pomôcky nepoužívajte opakovane.** Po podaní injekcie zlikvidujte akýkoľvek zvyšok lieku a použité pomôcky v súlade s národnými požiadavkami. Ďalšie informácie nájdete na stranách 36-37.

Uchovávanie vášho balenia

- Celé balenie uchováajte v chladničke, ale nezmrazujte ho.
- Liek a pomôcky uchováajte v balení a chráňte ich pred svetlom.
- Balenie uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí a domácich zvierat.

Na začiatok

Každý pacient alebo opatrovatel', ktorý má pripraviť a injekčne podať Winrevair, musí byť najprv vyškolený a uznaný zdravotníckym pracovníkom za schopného samostatne podávať Winrevair.

1 Skontrolujte liek Winrevair a dátum expirácie

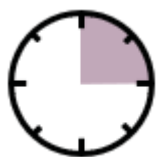
Vyberte balenie Winrevairu z chladničky.

- ✓ **Skontrolujte dátum expirácie a akékoľvek známky poškodenia** na balení alebo pomôckach.
⚠ Liek nepoužívajte, ak je exspirovaný alebo poškodený. Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika, aby ste dostali nové balenie.
- ✓ **Skontrolujte, či máte liek**, ktorý vám predpísal lekár.

2 Nechajte balenie zohriať na izbovú teplotu, nachystajte si pomôcky a umyte si ruky

Počkajte 15 minút, aby sa balenie zohrialo na izbovú teplotu.

Injekčné podanie studeného lieku je bolestivejšie.



15 minút

Spolu s vaším balením si nachystajte tieto pomôcky a nájdite si čistý rovný povrch, kde si pripravíte a injekčne podáte svoju dávku.

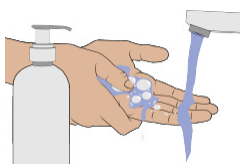


Nádoba na
ostré predmety



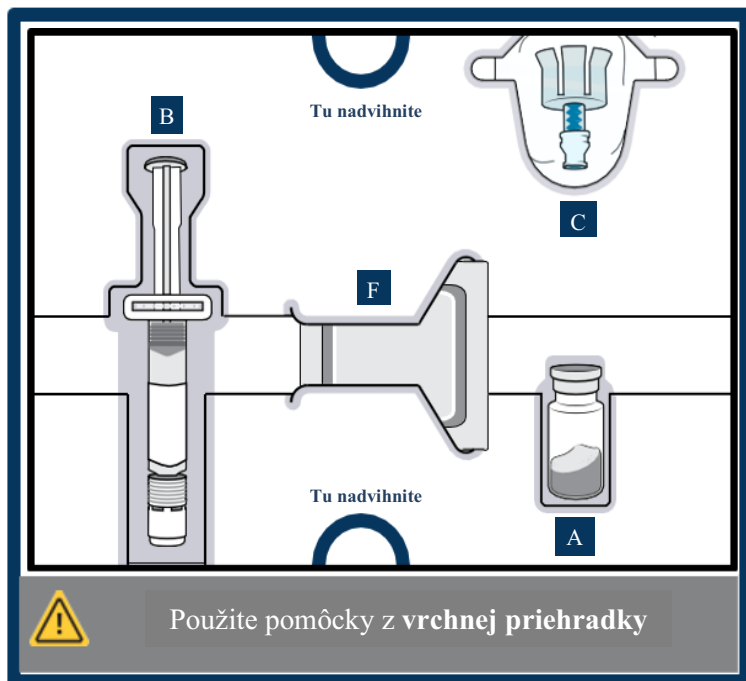
Gáza, vata
alebo obväz

Umyte si ruky mydlom a vodou.

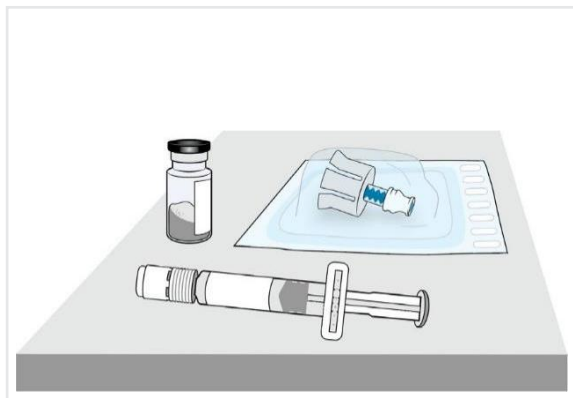


Zmiešajte liekový prášok do tekutého stavu (Zmiešajte)

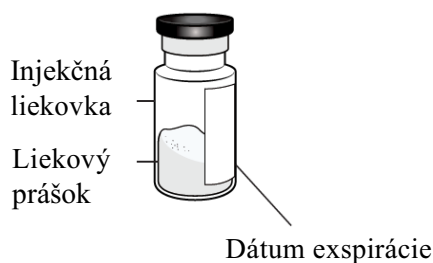
Začnite s vrchnou priehradkou.



3 Z balenia vyberte injekčnú liekovku, naplnenú injekčnú striekačku a adaptér



4a Skontrolujte liek a injekčnú liekovku



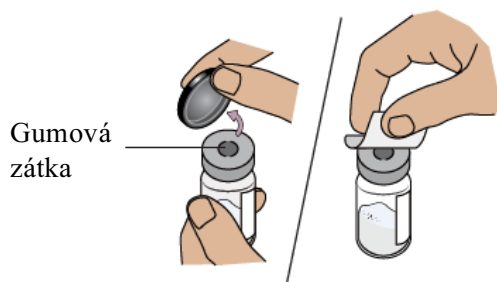
- ✓ Sú nepoškodené?
- ✓ Nie sú viditeľné žiadne častice?
- ✓ Nie je po expirácii?

Skontrolujte štítok na injekčnej liekovke, aby ste sa **uistili, že liek nie je expirovaný**.

Pohľadom skontrolujte liekový prášok. Má byť biely až takmer biely a môže vyzerat' ako celý alebo rozlamaný koláč.

⚠ Liek nepoužívajte, ak je expirovaný, poškodený alebo v ňom vidíte častice.

4b Odstráňte plastové viečko a očistite injekčnú liekovku



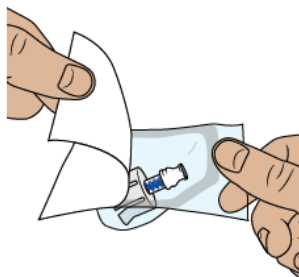
Odklopte plastové viečko a alkoholovým tampónom **očistite gumovú zátku na vrchu injekčnej liekovky.**

⚠ Nepoužívajte, ak viečko injekčnej liekovky chýba.

⚠ Nedotýkajte sa očistenej gumovej zátky.

Injekčnú liekovku odložte na čistý rovný povrch.

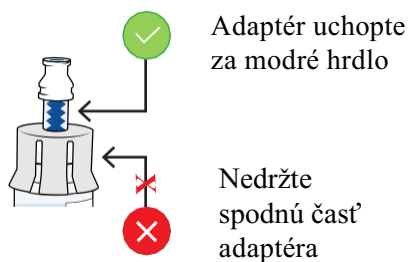
5a Priložte adaptér na injekčnú liekovku



Otvorte obal adaptéra a vyberte adaptér z obalu.



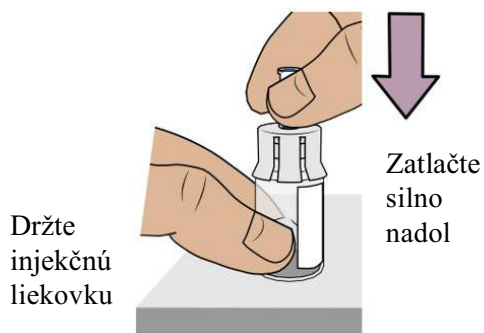
Na nasadenie adaptéra:



Uchopte modré hrdlo adaptéra a priložte adaptér na vrchnú časť injekčnej liekovky.

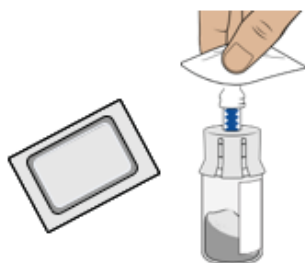
⚠ Aby ste udržali adaptér čistý a vyhli sa ostrým bodom, nedotýkajte sa jeho vnútornej strany.

5b Nasadíte adaptér na injekčnú liekovku



Injekčnú liekovku držte jednou rukou. **Silno zatlačte adaptér nadol**, aby zapadol na miesto (môžete cítiť mierny odpor).

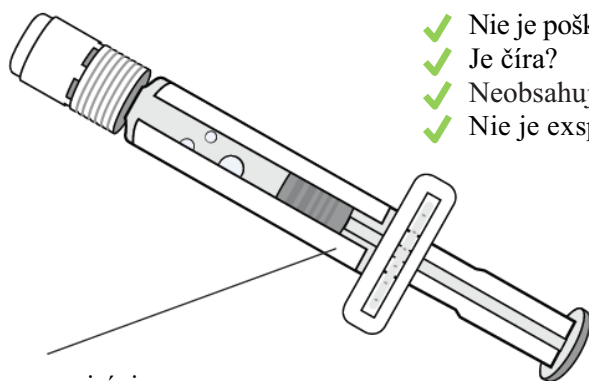
5c Očistite adaptér



Očistite hornú časť adaptéra alkoholovým tampónom.

6 Skontrolujte naplnenú injekčnú striekačku

Uistite sa, že produkt nie je exspirovaný. Pohlľadom skontrolujte, či je sterilná voda vo vnútri naplnenej injekčnej striekačky číra.



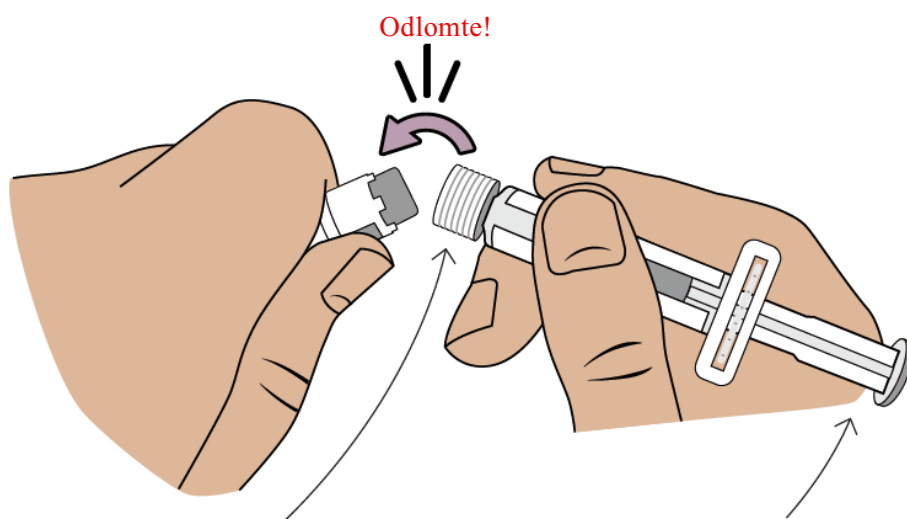
Dátum expirácie

- ✓ Nie je poškodená?
- ✓ Je číra?
- ✓ Neobsahuje častice?
- ✓ Nie je exspirovaná?

⚠ Nepoužívajte, ak vidíte akékoľvek zhluky, častice, zmenu farby alebo ak je produkt exspirovaný.

7 Odlomte biely uzáver naplnenej injekčnej striekačky

Odlomte uzáver naplnenej injekčnej striekačky pozdĺž perforácie.



⚠ Nedotýkajte sa hrotu naplnenej injekčnej striekačky.

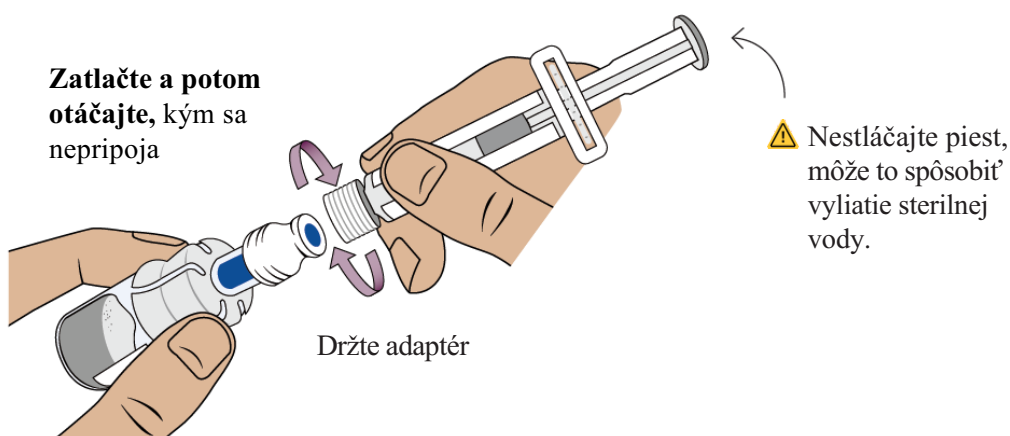
⚠ Nestláčajte piest; môže to spôsobiť vyliatie sterilnej vody.

8 Pripojte naplnenú injekčnú striekačku na adaptér

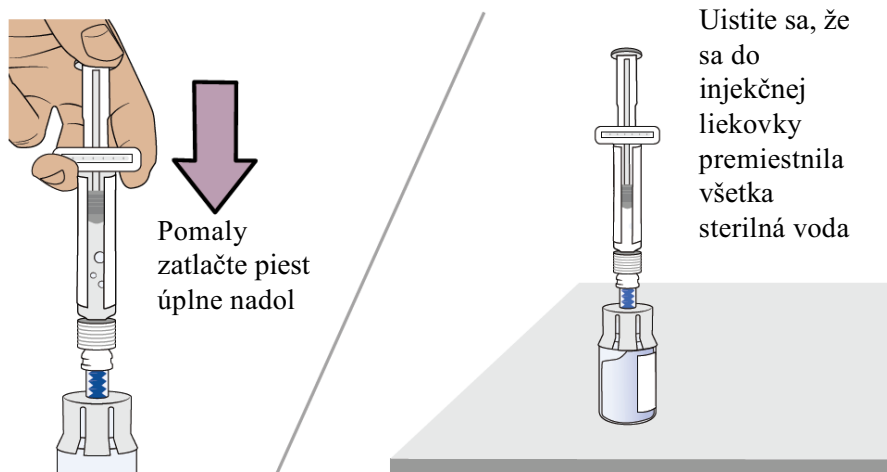
Teraz zoberte injekčnú liekovku s liekom a nasadeným adaptérom.

Priložte hrot naplnenej injekčnej striekačky na modrý kruh na adaptéri.

Zatlačte a otáčajte naplnenou injekčnou striekačkou na adaptéri, pokiaľ to ide. Pri otáčaní držte adaptér.



9 Premiestnite sterilnú vodu z naplnenej injekčnej striekačky do injekčnej liekovky



Pomaly zatlačte piest úplne nadol, aby ste premiestnili všetku sterilnú vodu do injekčnej liekovky (piest sa posunie nahor; to je normálne).

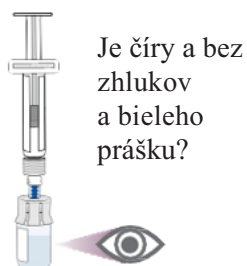
10 Krúživým pohybom premiešajte liek

Krúžte

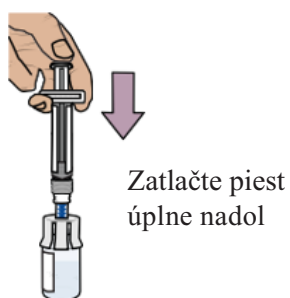


⚠ Injekčnou liekovkou netraste.

Držte naplnenú injekčnú striekačku a **jemne krúžte injekčnou liekovkou**, kým sa prášok úplne nerozpustí. Môže to trvať až **2 minúty**. **Silno netraste ani nepretrepávajte.**

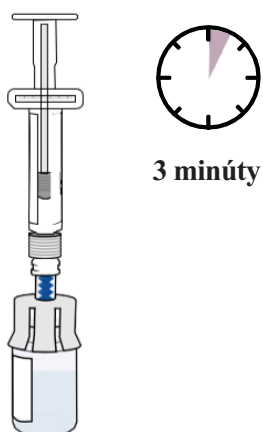


Dobre premiešaný liek má byť číry. Ak nie je, opakujte tento krok, kým nie je číry.



Stlačte piest opäť nadol, aby ste sa uistili, že je všetka tekutina v injekčnej liekovke, pretože časť tekutiny sa mohla natiahnuť späť do injekčnej striekačky (piest sa posunie nahor, to je normálne).

11 Počkajte, kým zmiznú bubliny



Odložte injekčnú liekovku nabok, aby zmizli bubliny.

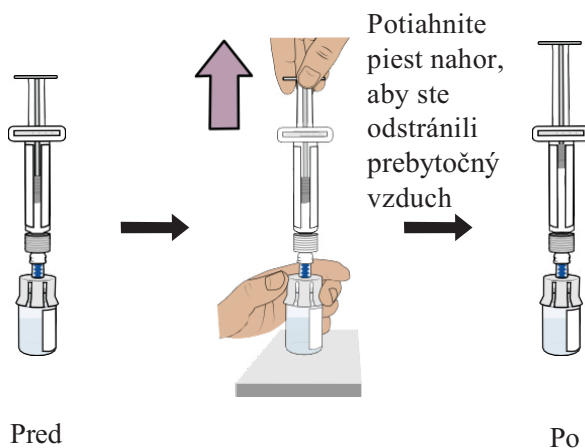
Môže to trvať až 3 minúty.

⚠ Skôr ako budete pokračovať, sa uistite, že liek v injekčnej liekovke:

- ✓ je číry až opalescenný a bezfarebný až mierne hnedastožltý,
- ✓ neobsahuje zhluky ani prášok,
- ✓ neobsahuje veľké bubliny.

Je v poriadku, ak je okolo okrajov injekčnej liekovky jemná pena (malé bublinky).

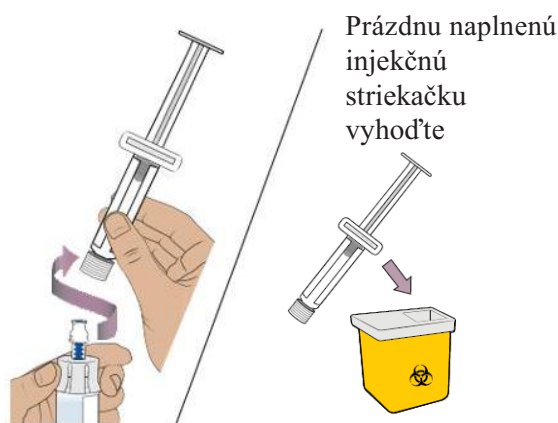
12 Odstránením prebytočného vzduchu pripravte injekčnú liekovku



Kým je injekčná liekovka vo zvislej polohe, **jemne potiahnite piest smerom nahor** k hornej časti striekačky, ale dávajte pozor, aby ste nevyťahli piest zo striekačky.

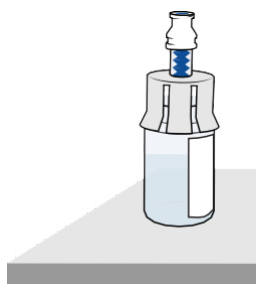
Tip: Týmto krokom sa iba vytiahne z injekčnej liekovky prebytočný vzduch, aby sa znížil tlak v injekčnej liekovke a predišlo sa rozliatiu lieku počas odpájania injekčnej striekačky.

13 Naplnenú injekčnú striekačku odpojte od injekčnej liekovky



Uchopte adaptér a odskrutkujte injekčnú striekačku z injekčnej liekovky.

Vyhoďte injekčnú striekačku do nádoby na ostré predmety.

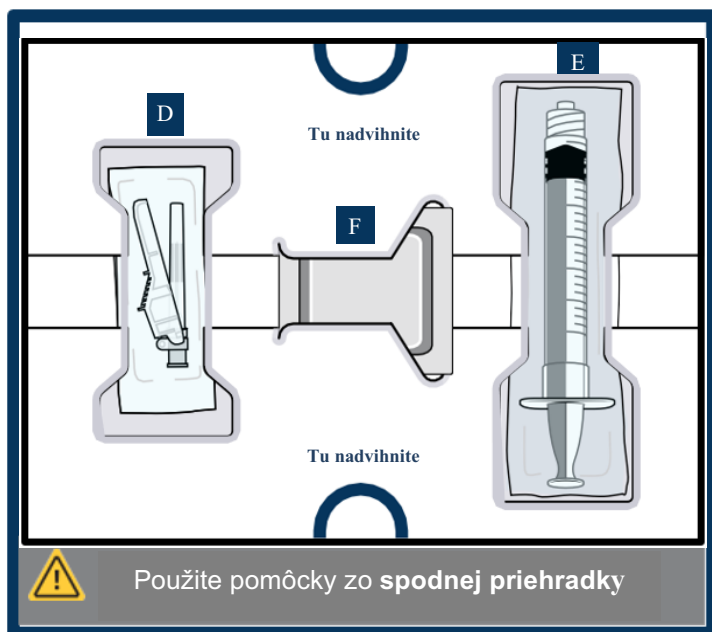


Teraz je injekčná liekovka s liekom nachystaná a pripravená na použitie v ďalších krokoch.

Odoberte svoju predpísanú dávku (Odoberte)

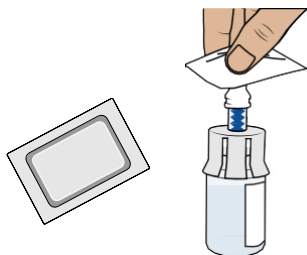
Na ďalšie kroky budete potrebovať:

- injekčnú liekovku so zmiešaným liekom,
- pomôcky zo spodnej priehradky.



14 Očistite vrchnú časť adaptéra

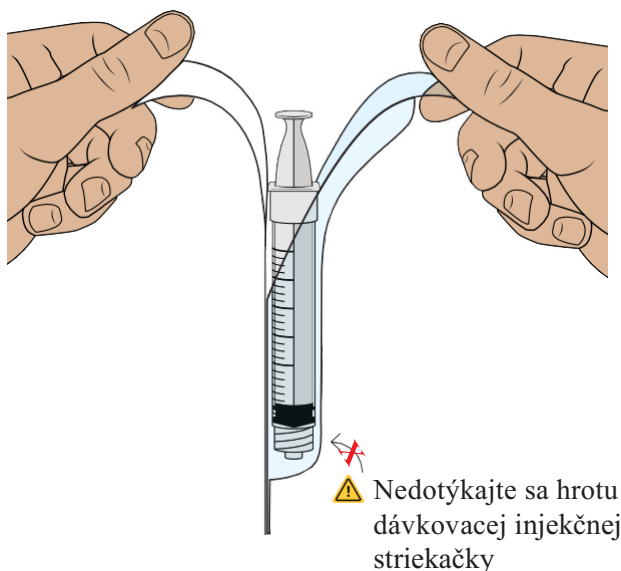
Novým alkoholovým tampónom zo spodnej priehradky očistite vrchnú časť adaptéra.



15 Vyberte prázdnu dávkovaciu injekčnú striekačku z obalu

Nájdite prázdnu dávkovaciu injekčnú striekačku v spodnej priehradke a vyberte ju z obalu.

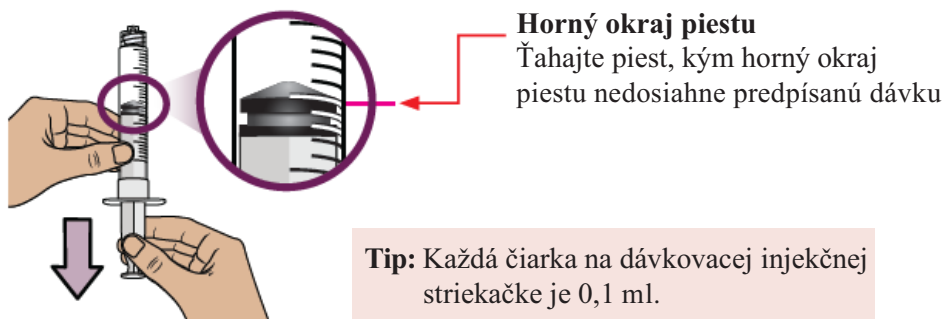
Túto dávkovaciu injekčnú striekačku použijete na odmeranie lieku, ktorý potrebujete (na základe vašej predpísanej dávky).



16 Do dávkovacej injekčnej striekačky natiahnite vzduch

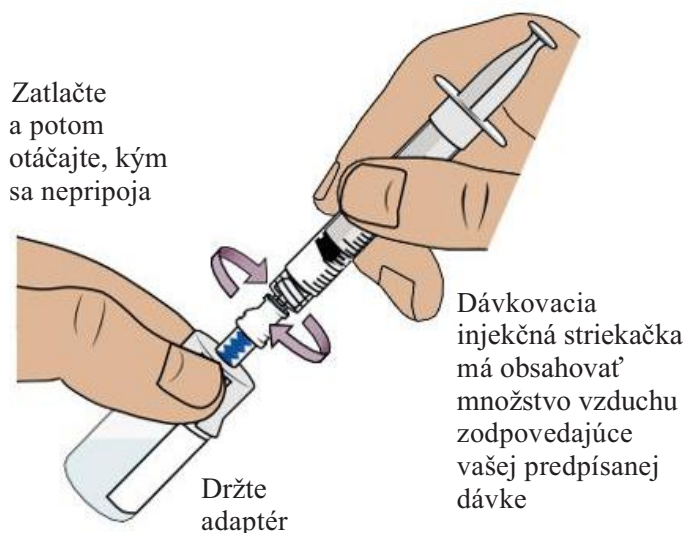
⚠ Toto musíte urobiť, aby ste v injekčnej liekovke zabezpečili vyrovnaný tlak a natiahnutie presnej dávky.

Držte dávkovaciu injekčnú striekačku vo zvislej polohe a potiahnite piest dole, aby ste **nabrali vzduch do dávkovacej injekčnej striekačky. Zastavte, keď dosiahnete množstvo v „ml“ uvedené vo vašom predpise.**



17 Dávkovaciu injekčnú striekačku pripojte k injekčnej liekovke

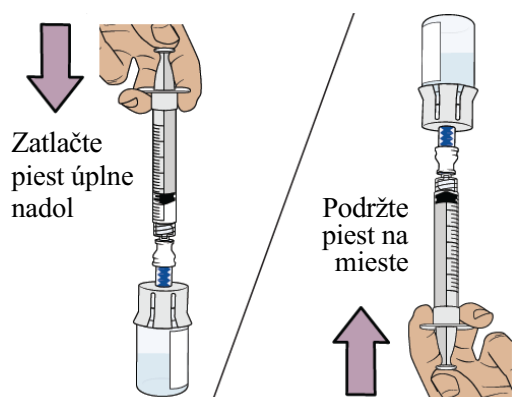
Držte adaptér a priskrutkujte dávkovaciu injekčnú striekačku, pokiaľ to ide.



18 Vtlačte vzduch do injekčnej liekovky a potom ju otočte hore dnom

Zatlačte piest úplne nadol, aby sa všetok vzduch premiestnil do injekčnej liekovky.

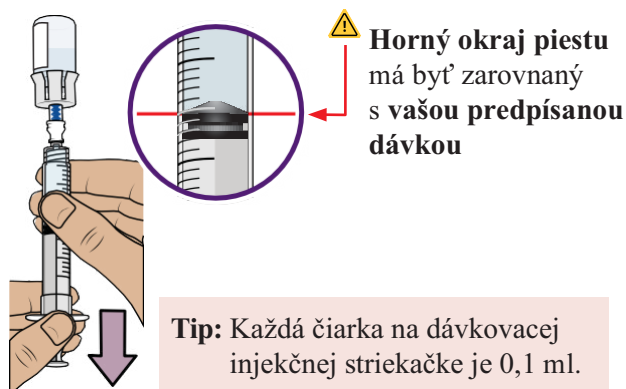
Potom palcom **podržte piest na mieste** a otočte injekčnú liekovku hore dnom.



19 Potiahnutím piestu naspäť odoberte svoju dávku

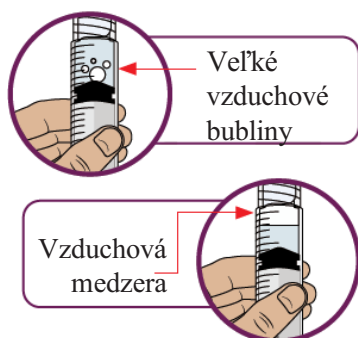
S injekčnou liekovkou a dávkovacou injekčnou striekačkou otočenými hore dnom **pomaly ťahajte piest naspäť**.

Zastavte, keď dosiahnete **množstvo v „ml“ uvedené vo vašom predpise**.



20 Skontrolujte vzduchové bubliny a vzduchové medzery

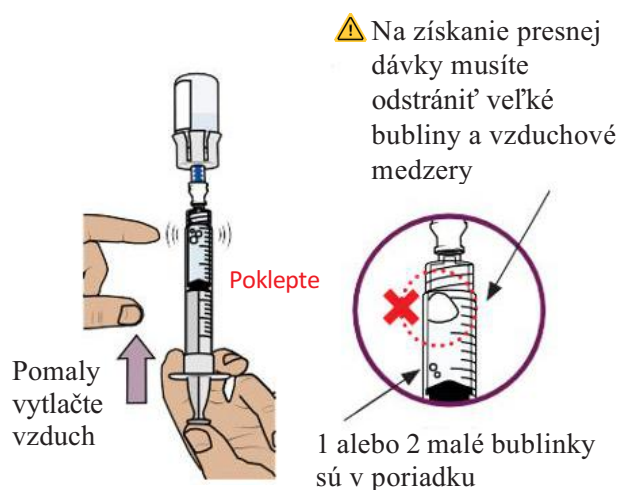
Pohľadom skontrolujte, či sú v injekčnej striekačke veľké vzduchové bubliny alebo vzduchová medzera. V ďalších krokoch odstránite prebytočný vzduch.



21 Odstráňte vzduchové bubliny a vzduchové medzery

Ak vidíte vzduchové bubliny alebo vzduchovú medzeru, poklepte na stranu dávkovacej injekčnej striekačky, aby sa vzduch posunul nahor.

Pomalým zatlačením piestu nahor odstráňte prebytočný vzduch.



22 Porovnajte množstvo s predpísanou dávkou

Po odstránení všetkého prebytočného vzduchu **porovnajte množstvo s vašou predpísanou dávkou.**

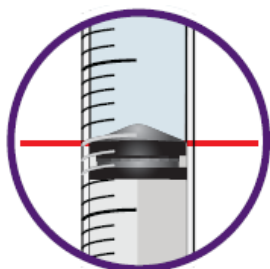
Ak nemáte v injekčnej striekačke vaše predpísané množstvo, *pomaly* potiahnite piest späť, aby ste odobrali viac lieku.



Opakujte kroky 19 až 21, kým nedosiahnete **vašu predpísanú dávku** a nebudú viditeľné žiadne veľké bubliny.

23 Potvrďte si vašu predpísanú dávku

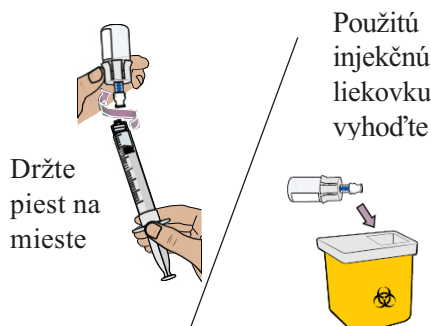
Skôr ako budete pokračovať, skontrolujte, či máte v dávkovacej injekčnej striekačke predpísanú dávku.



Horný okraj piestu má byť zarovnaný s **vašou predpísanou dávkou**

⚠ Ak množstvo nezodpovedá vašej predpísanej dávke, zopakujte kroky 19 až 22.

24 Odstráňte dávkovacu injekčnú striekačku z injekčnej liekovky a odložte dávkovacu injekčnú striekačku nabok



Jednou rukou držte piest na mieste. Druhou rukou uchopte adaptér a odskrutkujte naplnenú dávkovacu injekčnú striekačku z injekčnej liekovky.

Vyhoďte injekčnú liekovku do nádoby na ostré predmety.

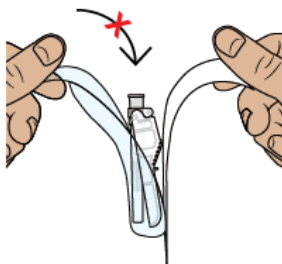


Položte naplnenú dávkovacu injekčnú striekačku na čistý rovný povrch.

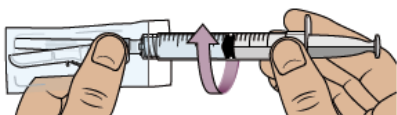
⚠ Nedotýkajte sa hrotu dávkovacej injekčnej striekačky ani nedovoľte, aby sa hrot dotýkal akýchkoľvek povrchov.

25 Nasad'te injekčnú ihlu

⚠ Nedotýkajte sa spojovacieho hrdla injekčnej ihly.



Nájdite injekčnú ihlu v spodnej priehradke a otvorte jej balenie.



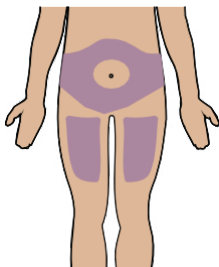
Kým je injekčná ihla stále ešte v balení, **uchopte spodnú časť injekčnej ihly a naskrutkujte dávkovaciu injekčnú striekačku**, pokiaľ to ide. Obal injekčnej ihly odstráňte.



Odtiahnite bezpečnostný štít od injekčnej ihly a smerom k injekčnej striekačke do znázorneného uhla. Položte dávkovaciu injekčnú striekačku na čistý rovný povrch.

⚠ Neodstraňujte kryt injekčnej ihly.

26 Zvoľte a očistite si svoje miesto podania injekcie



Vyberte si miesto vpichu na bruchu alebo hornej časti stehna. Ak si injekciu podávate do oblasti brucha, vyhnite sa 5 cm oblasti okolo pupka.

Pri každom podaní injekcie si zvoľte iné miesto.

⚠ Nepodávajte injekciu do kože, ktorá je poškodená, boľavá, pomliaždená alebo má červené fľaky.

⚠ Nepodávajte injekciu cez odev.



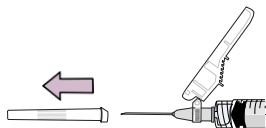
Očistite miesto vpichu novým alkoholovým tampónom.

⚠ Očisteného miesta vpichu sa už nedotýkajte.

Teraz ste pripravený injekčne podať liek.

Injekčne podajte svoj liek (Podajte)

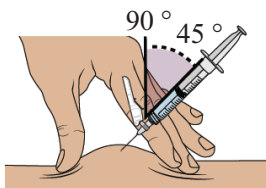
27 Injekčne podajte svoj liek



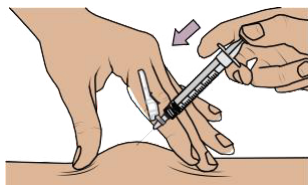
Priamym pohybom stiahnite kryt z injekčnej ihly.

Kryt vyhod'te.

⚠ Nedotýkajte sa piestu, kým nie ste pripravený podať si injekciu, aby ste neprišli o žiadnu časť lieku.



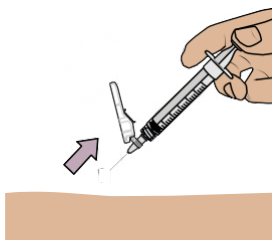
Jemne **vytvorte a podržte záhyb na koži**, kam budete injekciu podávať. Injekčnú ihlu zaved'te **pod uhlom 45° až 90° spôsobom, akoby ste hádzali šípku**. To vám pomôže podať injekciu priamo pod kožu (subkutánna injekcia).



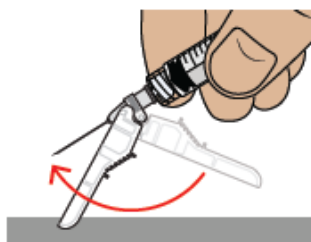
Pomalým, rovnomerným tlakom **zatlačte** piest až na doraz, kým nebude dávkovacia injekčná striekačka prázdna. **Uistite sa, že bol podaný všetok liek.**

Teraz môžete uvoľniť kožný záhyb.

⚠ Prsty držte vždy mimo injekčnej ihly.



Držte piest zatlačený a **vytiahnite injekčnú ihlu z kože** pod rovnakým uhlom, ako ste ju zapichli.



Aby ste bezpečnostný štít nasadili naspäť, zatlačte ho oproti rovnému povrchu, kým nebudete počuť „cvaknutie“ a neuvidíte, že je injekčná ihla zakrytá.



Dávkovaciu injekčnú striekačku a použité pomôcky vyhodíte do nádoby na ostré predmety.

⚠ Neodstraňujte injekčnú ihlu z dávkovacej injekčnej striekačky.

Ako zlikvidovať Winrevair

Opýtajte sa svojho lekárnika, ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. Uistite sa, že dodržiavate národné požiadavky na likvidáciu, pretože sa môžu líšiť od všeobecných odporúčaní nižšie:

- Použitú injekčnú liekovku (vrátane zvyšnej tekutiny Winrevairu), injekčnú ihlu, kryty injekčnej liekovky a injekčnej ihly a použité injekčné striekačky vyhodíte do nádoby na ostré predmety.
- Nevyhadzujte injekčné liekovky Winrevairu, injekčné striekačky alebo injekčné ihly do domového odpadu.
- **Žiadnu z pomôcok nepoužívajte opakovane.** Tento produkt je jednorazový a smie sa použiť iba raz.
- **Dôležité:** Nádobu na ostré predmety vždy uchovávajte mimo dosahu detí a domácich zvierat.



Ak nemáte nádobu na likvidáciu ostrých predmetov, môžete použiť odpadkový kôš pre domácnosť, ktorý je:

- vyrobený z odolného plastu,
- možno ho uzavrieť tesne priliehajúcim vekom odolným proti prepichnutiu, zabraňujúcim ostrým predmetom dostať sa von,
- vzpriamený a stabilný počas používania,
- odolný proti úniku tekutiny a
- riadne označený varovaním pred nebezpečným odpadom vo vnútri nádoby.

Keď je vaša nádoba takmer plná, budete sa musieť riadiť miestnymi pokynmi pre správny spôsob vyhadzovania nádoby.

⚠ Použitú nádobu znovu nepoužívajte.

Často kladené otázky

Čo mám robiť, ak krvácam z miesta vpichu?

Ihneď si na pokožku priložte vatový tampón alebo obväz a jemne zatlačte. Ak krvácanie neprestane, ihneď zavolajte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Kde nájdem svoju predpísanú dávku?

Vaša predpísaná dávka v „ml“ je uvedená na vašom predpise. Ak neviete nájsť svoju predpísanú dávku, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Čo mám robiť, ak sa mi náhodou dostane nejaký liek na kožu alebo na pracovnú plochu?

Ihneď dôkladne umyte toto miesto mydlom a vodou.

Čo mám robiť, ak si nie som istý/á, či som si správne podal(a) predpísanú dávku?

Zavolajte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Čo mám robiť, ak sa piest mojej dávkovacej striekačky sám pohne, keď sa pokúšam odobrať liek z injekčnej liekovky?

Nerobte si starosti, ak sa piest pri plnení dávkovacej injekčnej striekačky liekom sám od seba mierne pohne.

Jednou rukou **podržte piest na mieste, aby ste zabránili pohybu piestu.**

Druhou rukou odskrutkujte injekčnú liekovku z dávkovacej injekčnej striekačky. Po odskrutkovaní môžete piest bezpečne pustiť.

Tomuto samovoľnému pohybu piestu môžete predísť vtlačením vzduchu do injekčnej liekovky pred naplnením dávkovacej injekčnej striekačky liekom. Podrobné pokyny nájdete v krokoch 16 až 23.

Čo mám robiť, ak sú súčasti môjho balenia poškodené alebo narušené (napríklad majú zmenenú farbu, sú zakalené alebo obsahujú častice)?

Ak sú súčasti vášho balenia poškodené alebo narušené, nepoužívajte ho. Zavolajte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, aby ste dostali nové balenie.

Čo mám robiť, ak sa môj liek po zmiešaní a zamiešaní nevyčíri?

Liek nepoužívajte, ak ste injekčnou liekovkou s liekom krúžili približne 2 minúty a následne ju nechali postáť ďalšie 3 minúty, a napriek tomu zostáva liekovka s liekom zakalená alebo obsahuje zhluky, prášok alebo cudzie častice. Zavolajte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, aby ste dostali nové balenie.

Čo mám robiť, ak z naplnenej injekčnej striekačky nevychádza sterilná voda?

Skontrolujte, či je adaptér pevne nasadený na injekčnú liekovku. Ak nie je, držte injekčnú liekovku a pevne zatlačte adaptér nadol, aby ste sa uistili, že adaptér prepichne gumenú zátku injekčnej liekovky.

Čo mám robiť, ak mi spadli súčasti balenia?

Ak sú nejaké predmety poškodené, nepoužívajte ich. Ak si nie ste istý/á, zavolajte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, aby ste dostali nové balenie.

Môžem použiť moje balenie, ktoré bolo ponechané mimo chladničky?

Ak bolo nepoužívané balenie dlhší čas mimo chladničky, pred pokračovaním kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Musím použiť zmiešaný liek ihneď?

Odporúčame podať si liek ihneď po zmiešaní, najneskôr však do 4 hodín po zmiešaní. Ak to bolo viac ako 4 hodiny, nepoužitý zmiešaný liek zlikvidujte. Ak máte otázky alebo si nie ste istý/á postupom, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ako môžem získať pomoc pri príprave a podaní injekcie?

Ak máte otázky týkajúce sa správneho podania Winrevairu alebo potrebujete viac informácií, môžete zavolať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak potrebujete ďalšie informácie o tomto lieku, kontaktujte prosím svojho lekára alebo lekárnika alebo miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii. Podrobnosti o miestnom zástupcovi nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Táto brožúrka bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Návod na použitie

Winrevair 45 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (balenie s 2 injekčnými liekovkami)

Winrevair 60 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (balenie s 2 injekčnými liekovkami)
sotatercept

DÔLEŽITÉ: pred použitím si prečítajte túto brožúrku

Návod na použitie

Winrevair 45 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (balenie s 2 injekčnými liekovkami)

Winrevair 60 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (balenie s 2 injekčnými liekovkami)

Táto brožúrka obsahuje pokyny na prípravu a injekčné podanie Winrevair prášku a rozpúšťadla na injekčný roztok. Písomná informácia pre používateľa, ktorá je tiež súčasťou balenia, obsahuje všetky pre vás dôležité informácie.

Dávka je závislá od hmotnosti pacienta

Iba na subkutánnu (s.c.) injekciu (podajte injekčne priamo pod kožu)

Obsah brožúrky: (Dôležité)

Dôležité informácie pre zdravotníckych pracovníkov.....	3
Skôr ako začnete.....	4
Spoznajte súčasti svojho balenia	6
Dôležité informácie, ktoré potrebujete vedieť pred podaním injekcie	8
Uchovávanie vášho balenia	9
Na začiatok	10
- Zmiešajte liekový prášok do tekutého stavu	12
- Zlúčte liek z obidvoch injekčných liekoviek.....	24
- Odoberte svoju predpísanú dávku.....	30
- Injekčne podajte svoj liek	36
Ako zlikvidovať Winrevair	38
Často kladené otázky	40

! Dôležité informácie pre zdravotníckych pracovníkov

Zdravotnícky pracovník poskytne školenie týkajúce sa správnej prípravy a podávania Winrevairu krok za krokom podľa tejto brožúrky „Návod na použitie“ a rozhodne, či je pacient alebo opatrovateľ schopný samostatne pripraviť a podávať Winrevair.

Uistite sa, že pacient alebo opatrovateľ vie nasledovné kroky urobiť správne:

1. Rekonštituovať liek
2. Zlúčiť liek z obidvoch injekčných liekoviek
3. Odmerať správne množstvo lieku podľa lekárskeho predpisu
4. Vybrať a pripraviť správne miesto vpichu
5. Podat' liek subkutánnou injekciou

Skôr ako začnete

Prečítajte si túto brožúrku

Pred prvým použitím Winrevairu a pred každým podaním si prečítajte tieto pokyny od začiatku do konca. Môžu sa objaviť nové informácie.

Začnite so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou

Nepoužívajte Winrevair, kým vám alebo vášmu opatrovateľovi váš lekár alebo zdravotná sestra neukážu správny spôsob prípravy a podania injekcie. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám musia ukázať, ako si podať injekciu Winrevairu predtým, ako ho vy prvýkrát použijete.

Otázky?

Ak máte otázky týkajúce sa správneho podávania Winrevairu alebo potrebujete viac informácií, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.



Ako používať tento liek

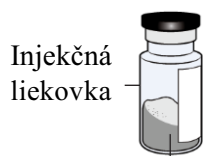
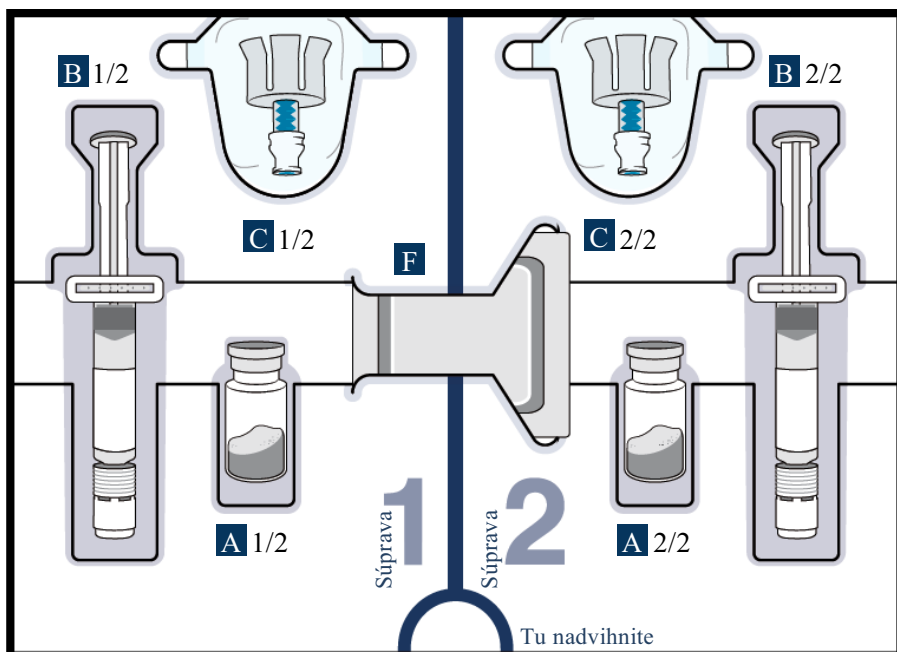
Pred podaním injekcie sa uistite, že ste si prečítali úplné pokyny v tejto brožúrke, aby ste dostali správnu dávku lieku.

- **Zmiešajte** liek v 1. injekčnej liekovke
- **Zmiešajte** liek v 2. injekčnej liekovke
- **Zlúčte** liek z oboch injekčných liekoviek
- **Odoberte** svoju predpísanú dávku z 2. injekčnej liekovky
- Potom budete pripravený **injekčne podať** liek

Pokračujte na ďalšie strany, kde nájdete pokyny krok za krokom.

Spoznejte súčasti svojho balenia

Vrchná priehradka: slúži na zmiešanie lieku



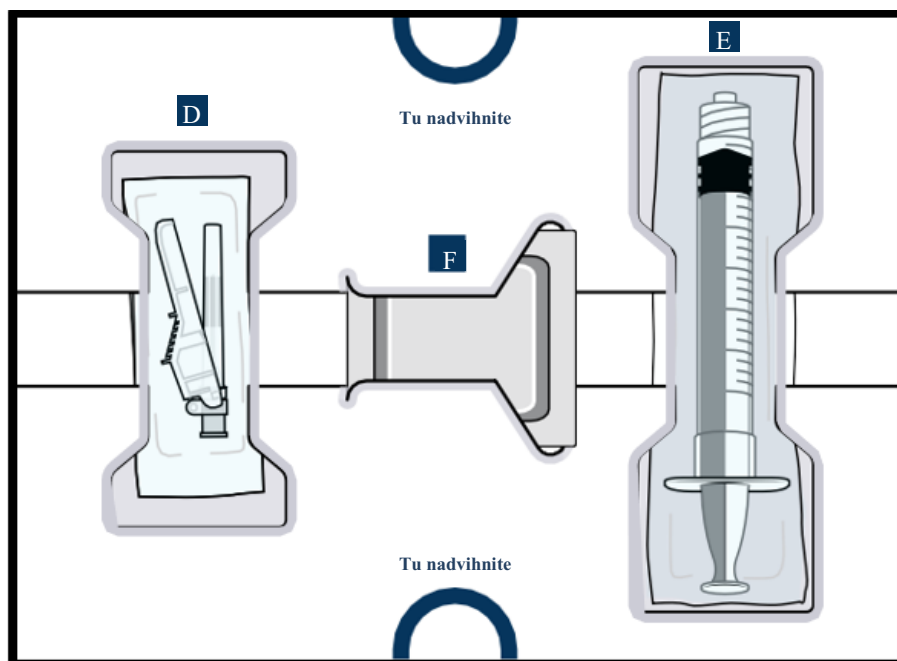
A 2 injekčné
liekovky s liekovým
práškom Winrevair



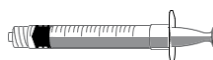
Liekový prášok



Spodná priehradka: používa sa pri injekčnom podaní lieku



D — 1 injekčná ihla



E — 1 prázdna dávkovacia
injekčná striekačka
na odmeranie, odobratie
a injekčné podanie vášho lieku



F — 8 alkoholových tampónov
(4 v každej priehradke)

Dôležité informácie, ktoré potrebujete vedieť pred podaním injekcie

- Tento liek musíte pred použitím zmiešať. Pri podaní injekcie sa uistite, že liekový prášok je v injekčnej liekovke úplne rozpustený.
- **Pri každom použití lieku skontrolujte svoju predpísanú dávku (množstvo v „ml“). Vaša predpísaná dávka sa môže zmeniť.**
- Na prípravu predpísanej dávky používajte iba pomôcky, ktoré sú v balení.
- Neotvárajte balenie ani nezmiešavajte liek, kým nie ste pripravený/á ho použiť.
- **Žiadne pomôcky nepoužívajte opakovane.** Po podaní injekcie zlikvidujte akýkoľvek zvyšok lieku a použité pomôcky v súlade s národnými požiadavkami. Ďalšie informácie nájdete na stranách 38-39.

Uchovávanie vášho balenia

- Celé balenie uchováajte v chladničke, ale nezmrazujte ho.
- Liek a pomôcky uchováajte v balení a chráňte ich pred svetlom.
- Balenie uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí a domácich zvierat.

Na začiatok

Každý pacient alebo opatrovatel', ktorý má pripraviť a injekčne podať Winrevair, musí byť najprv vyškolený a uznaný zdravotníckym pracovníkom za schopného samostatne podávať Winrevair.

1 Skontrolujte liek Winrevair a dátum expirácie

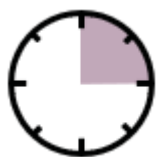
Vyberte balenie Winrevairu z chladničky.

- ✓ **Skontrolujte dátum expirácie a akékoľvek známky poškodenia** na balení alebo pomôckach.
⚠ Liek nepoužívajte, ak je exspirovaný alebo poškodený. Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika, aby ste dostali nové balenie.
- ✓ **Skontrolujte, či máte liek**, ktorý vám predpísal lekár.

2 Nechajte balenie zohriať na izbovú teplotu, nachystajte si pomôcky a umyte si ruky

Počkajte 15 minút, aby sa balenie zohrialo na izbovú teplotu.

Injekčné podanie studeného lieku je bolestivejšie.



15 minút

Spolu s vaším balením si nachystajte tieto pomôcky a nájdite si čistý rovný povrch, kde si pripravíte a injekčne podáte svoju dávku.

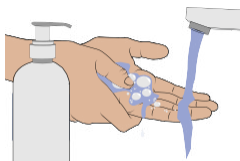


Nádoba na
ostré predmety



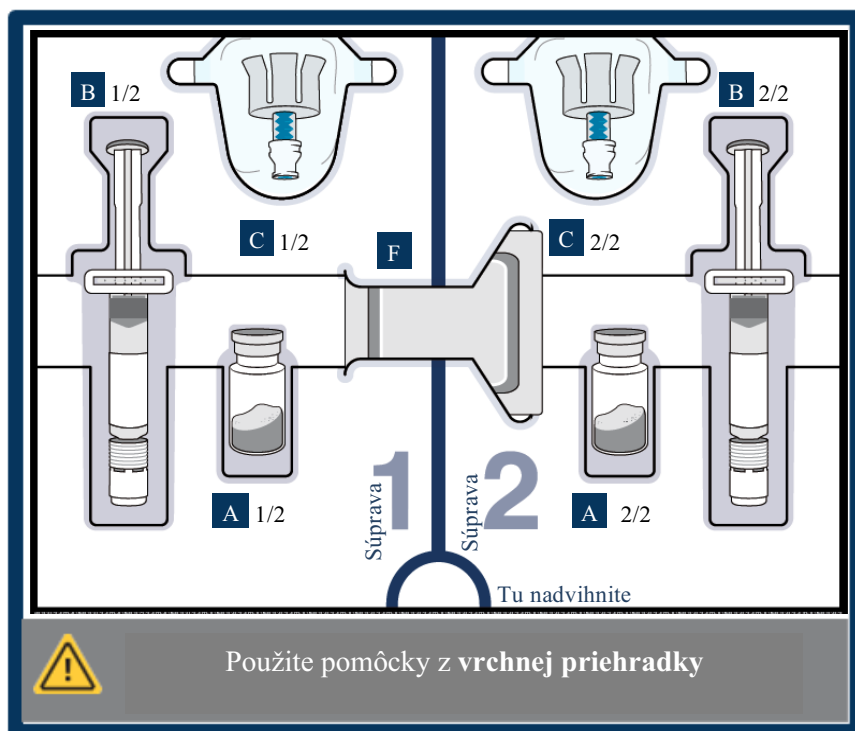
Gáza, vata
alebo obväz

Umyte si ruky mydlom a vodou.

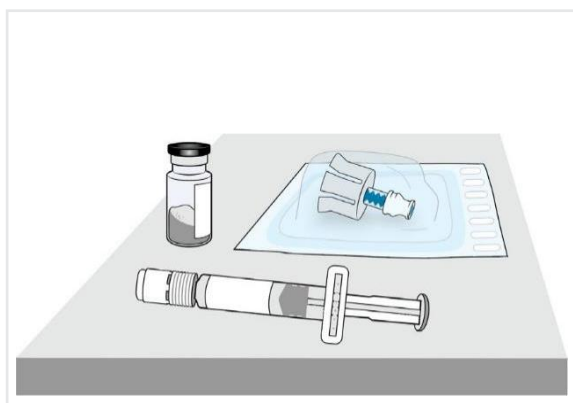


Zmiešajte liekový prášok do tekutého stavu (Zmiešajte)

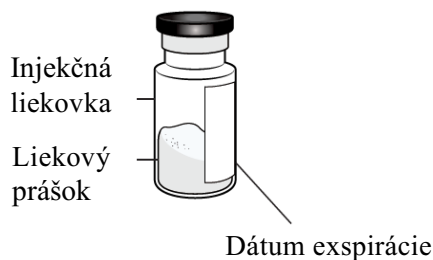
Začnite s vrchnou priehradkou.



3 Z balenia vyberte 1. injekčnú liekovku, 1. naplnenú injekčnú striekačku a 1. adaptér



4a Skontrolujte liek a injekčnú liekovku



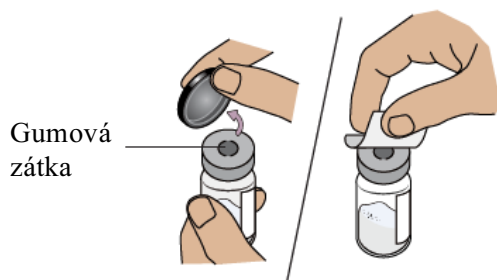
- ✓ Sú nepoškodené?
- ✓ Nie sú viditeľné žiadne častice?
- ✓ Nie je po expirácii?

Skontrolujte štítok na injekčnej liekovke, aby ste sa **uistili, že liek nie je expirovaný**.

Pohľadom skontrolujte liekový prášok. Má byť biely až takmer biely a môže vyzeráť ako celý alebo rozlamaný koláč.

⚠ Liek nepoužívajte, ak je expirovaný, poškodený alebo v ňom vidíte častice.

4b Odstráňte plastové viečko a očistite injekčnú liekovku

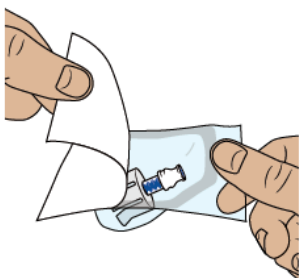


Odklopte plastové viečko a alkoholovým tampónom **očistite gumovú zátku na vrchu injekčnej liekovky.**

- ⚠ Nepoužívajte, ak viečko injekčnej liekovky chýba.
- ⚠ Nedotýkajte sa očistenej gumovej zátky.

Injekčnú liekovku odložte na čistý rovný povrch.

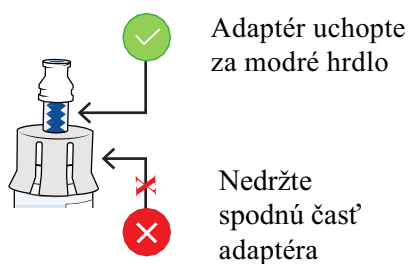
5a Priložte adaptér na injekčnú liekovku



Otvorte obal adaptéra a vyberte adaptér z obalu.



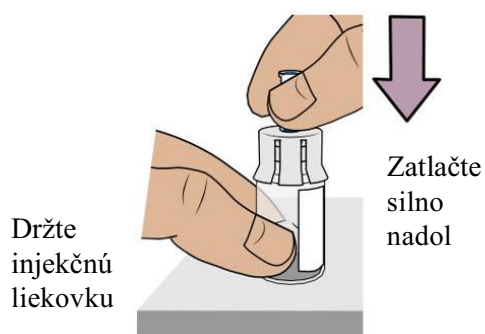
Na nasadenie adaptéra:



Uchopte modré hrdlo adaptéra a priložte adaptér na vrchnú časť injekčnej liekovky.

⚠ Aby ste udržali adaptér čistý a vyhli sa ostrým bodom, nedotýkajte sa jeho vnútornej strany.

5b Nasad'ite adaptér na injekčnú liekovku



Injekčnú liekovku držte jednou rukou. **Silno zatlačte adaptér nadol**, aby zapadol na miesto (môžete cítiť mierny odpor).

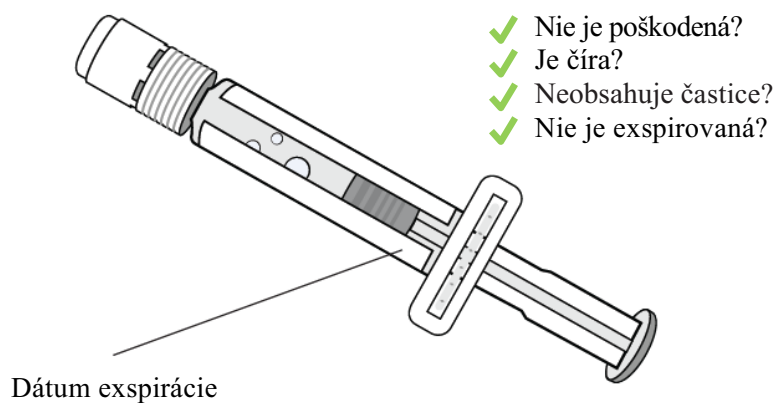
5c Očistite adaptér



Očistite hornú časť adaptéra alkoholovým tampónom.

6 Skontrolujte naplnenú injekčnú striekačku

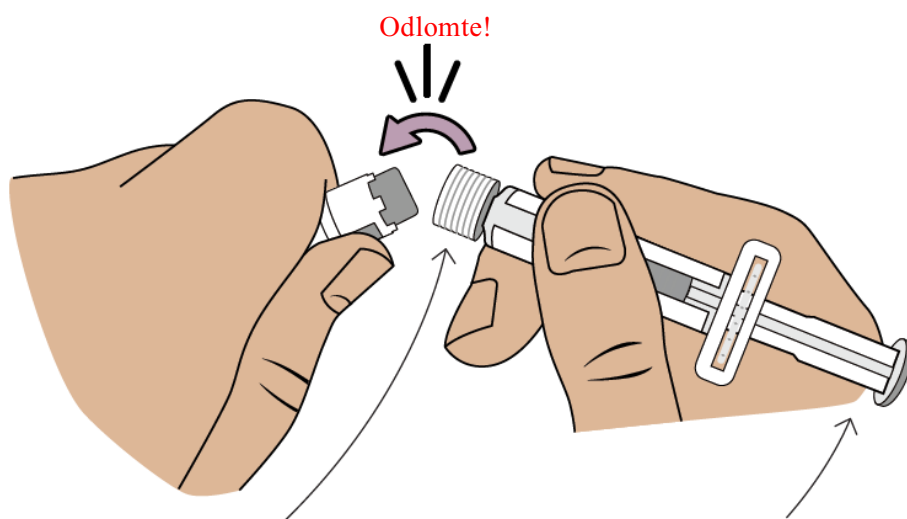
Uistite sa, že produkt nie je exspirovaný. Pohl'adom skontrolujte, či je sterilná voda vo vnútri naplnenej injekčnej striekačky číra.



⚠ Nepoužívajte, ak vidíte akékoľvek zhľuky, častice, zmenu farby alebo ak je produkt exspirovaný.

7 Odlomte biely uzáver naplnenej injekčnej striekačky

Odlomte uzáver naplnenej injekčnej striekačky pozdĺž perforácie.



⚠ Nedotýkajte sa hrotu naplnenej injekčnej striekačky.

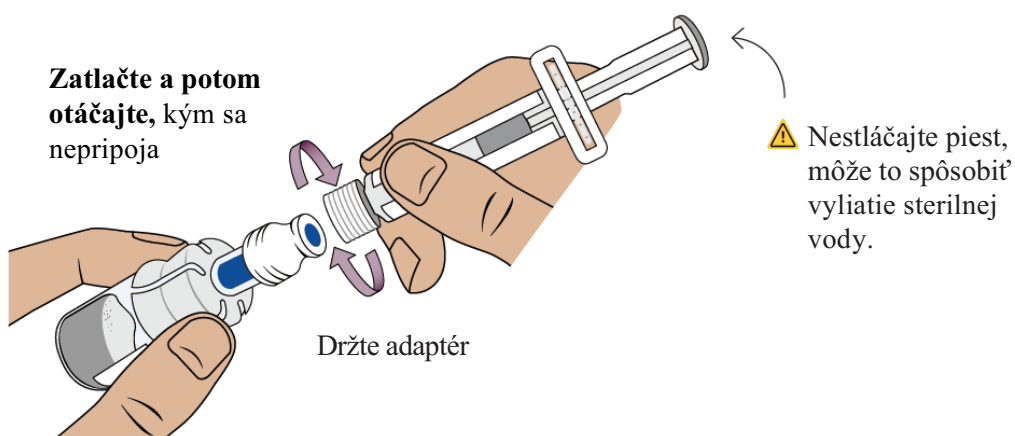
⚠ Nestláčajte piest, môže to spôsobiť vyliatie sterilnej vody.

8 Pripojte naplnenú injekčnú striekačku na adaptér

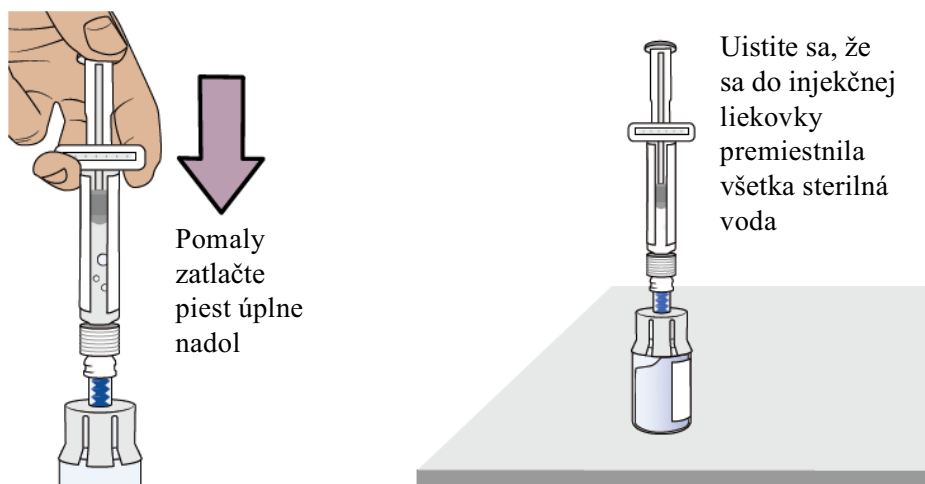
Teraz zoberte injekčnú liekovku s liekom a nasadeným adaptérom.

Priložte hrot naplnenej injekčnej striekačky na modrý kruh na adaptéri.

Zatlačte a otáčajte naplnenou injekčnou striekačkou na adaptéri, pokiaľ to ide. Pri otáčaní držte adaptér.



9 Premiestnite sterilnú vodu z naplnenej injekčnej striekačky do injekčnej liekovky



Pomaly zatlačte piest úplne nadol, aby ste premiestnili všetku sterilnú vodu do injekčnej liekovky (piest sa posunie nahor, to je normálne).

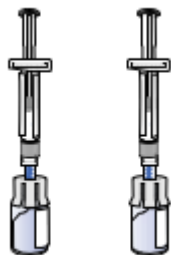
Naplnenú injekčnú striekačku nechajte nasadenú na injekčnú liekovku a odložte nabok na rovný povrch.

10 Nachystajte 2. injekčnú liekovku, 2. naplnenú injekčnú striekačku a 2. adaptér

Z balenia vyberte 2. injekčnú liekovku, 2. naplnenú injekčnú striekačku a 2. adaptér.

⚠ Dôležité:

Vráťte sa na stranu 13 a na prípravu 2. injekčnej liekovky zopakujte kroky 4 až 9.

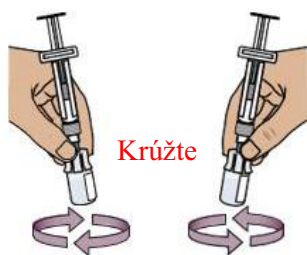


1. injekčná liekovka 2. injekčná liekovka

Zastavte sa a skontrolujte, či máte nachystanú 1. aj 2. injekčnú liekovku.

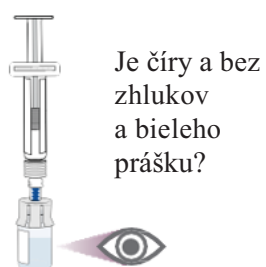
Obe injekčné liekovky musíte mať nachystané predtým, ako prejdete na krok 11.

11 Krúživým pohybom premiešajte liek

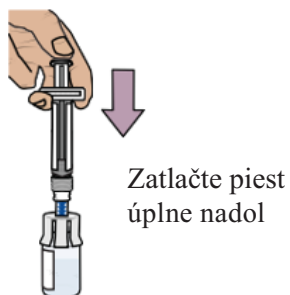


⚠ Injekčnými liekovkami netraste.

V každej ruke držte jednu naplnenú injekčnú striekačku a **jemne krúžte oboma injekčnými liekovkami**, kým sa prášok úplne nerozpustí. Môže to trvať až **2 minúty**. **Silno netraste ani nepretrepávajte.**

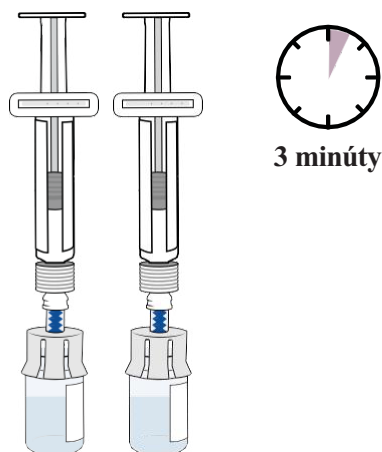


Dobre premiešaný liek má byť číry. Ak nie je, opakujte tento krok, kým nie je číry.



Na každej injekčnej liekovke **stlačte piest opäť nadol**, aby ste sa uistili, že je všetka tekutina v injekčnej liekovke, pretože časť tekutiny sa mohla natiahnuť späť do injekčnej striekačky (piest sa posunie nahor, to je normálne).

12 Počkajte, kým zmiznú bubliny



Odložte obe injekčné liekovky nabok, aby zmizli bubliny.

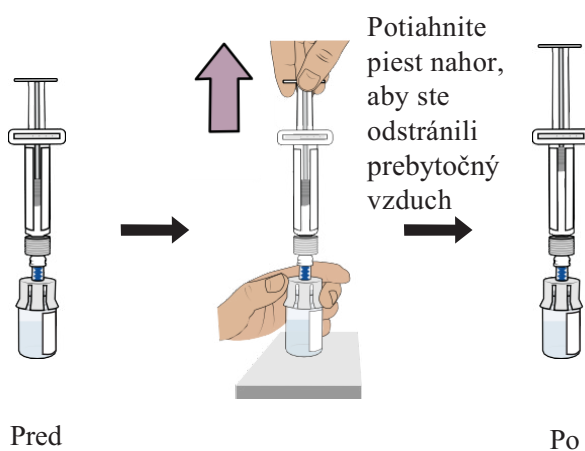
Môže to trvať až 3 minúty.

⚠ Skôr ako budete pokračovať, sa uistite, že liek v injekčnej liekovke:

- ✓ je číry až opalescenčný a bezfarebný až mierne hnedastožltý,
- ✓ neobsahuje zhluky ani prášok,
- ✓ neobsahuje veľké bubliny.

Je v poriadku, ak je okolo okrajov injekčnej liekovky jemná pena (malé bublinky).

13 Odstránením prebytočného vzduchu pripravte injekčnú liekovku

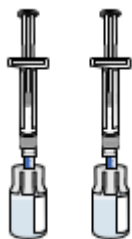
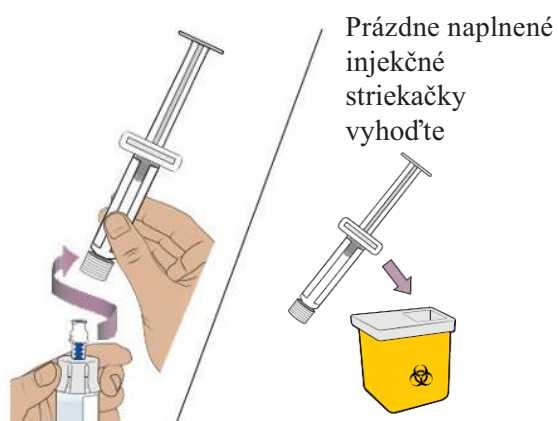


Začnite s ktoroukoľvek injekčnou liekovkou. Kým je injekčná liekovka vo zvislej polohe, **jemne potiahnite piest smerom nahor** k hornej časti striekačky, ale dávajte pozor, aby ste nevytiahli piest zo striekačky.

Tip: Týmto krokom sa iba vytiahne z injekčnej liekovky prebytočný vzduch, aby sa znížil tlak v injekčnej liekovke a predišlo sa rozliatiu lieku počas odpájania injekčnej striekačky.

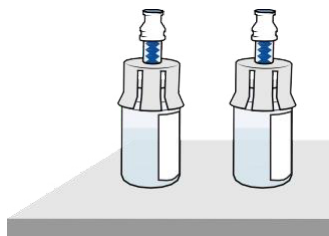
Dôležité:

⚠ Tento krok urobte pre **obe** injekčné liekovky. Pred pokračovaním sa zastavte a skontrolujte, či máte nachystané **obe** injekčné liekovky.

**14 Naplnenú injekčnú striekačku odpojte od injekčnej liekovky**

Uchopte adaptéry a odskrutkujte **obe** injekčné striekačky z injekčných liekoviek.

Vyhodíte **obe** injekčné striekačky do nádoby na ostré predmety.



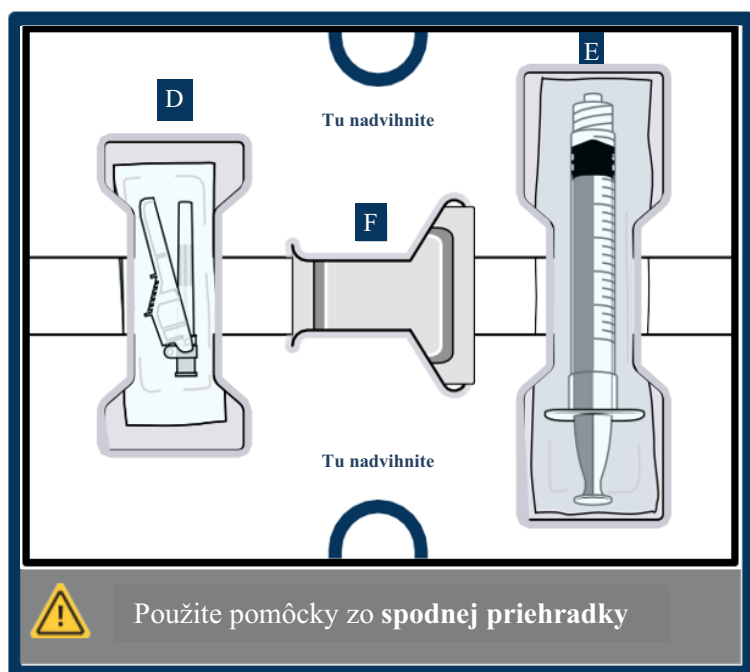
Máte 2 injekčné liekovky s liekom nachystané a pripravené na zlúčenie v ďalších krokoch.

Zlúčte liek z oboch injekčných liekoviek (Zlúčte)

Na ďalšie kroky budete potrebovať:

- 1. a 2. injekčnú liekovku so zmiešaným liekom.

- pomôcky zo spodnej priehradky.



15 Očistite vrchnú časť obidvoch adaptérov

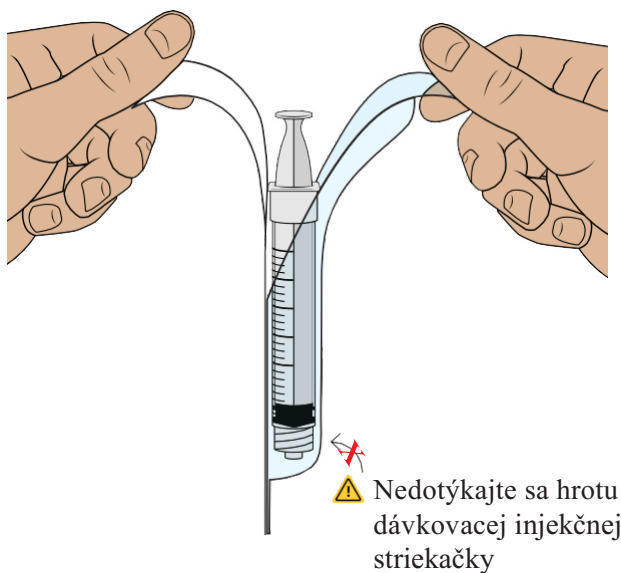
2 novými alkoholovými tampónmi zo spodnej priehradky očistite vrchnú časť adaptérov.



16 Vyberte prázdnu dávkovaciú injekčnú striekačku z obalu

Nájdite prázdnu dávkovaciú injekčnú striekačku v spodnej priehradke a vyberte ju z obalu.

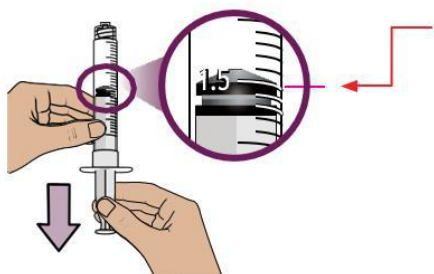
Túto dávkovaciú injekčnú striekačku použijete na odmeranie lieku, ktorý potrebujete (na základe vašej predpísanej dávky).



17 Do dávkovacej injekčnej striekačky natiahnite vzduch

⚠ Toto musíte urobiť, aby ste v injekčnej liekovke zabezpečili vyrovnaný tlak a natiahnutie presnej dávky.

Držte dávkovaciu injekčnú striekačku vo zvislej polohe a potiahnite piest dole, aby ste **nabrali 1,5 ml vzduchu**.

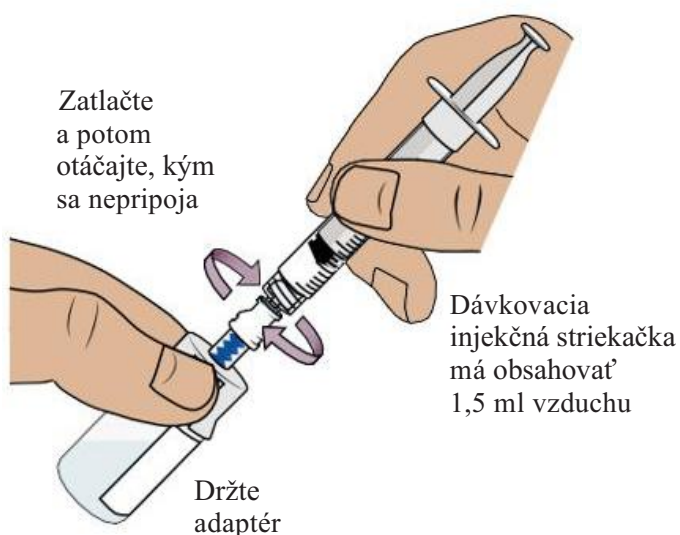


Horný okraj piestu
Ťahajte piest, kým horný okraj
piestu nedosiahne 1,5 ml

Tip: Každá čiarka na dávkovacej
injekčnej striekačke je 0,1 ml.

18 Dávkovaciu injekčnú striekačku pripojte k jednej injekčnej liekovke

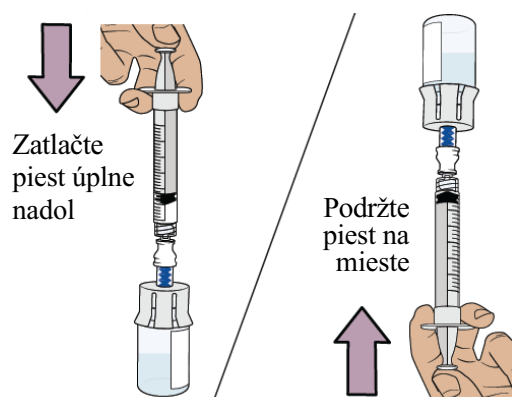
Držte adaptér a priskrutkujte dávkovaciu injekčnú striekačku, pokiaľ to ide.



19 Vtlačte vzduch do injekčnej liekovky a potom ju otočte hore dnom

Zatlačte piest úplne nadol, aby sa všetok vzduch premiestnil do injekčnej liekovky.

Potom palcom **podržte piest na mieste** a otočte injekčnú liekovku hore dnom.



20 Natiahnite všetok liek z 1. injekčnej liekovky

Pomaly ťahajte piest naspäť. **Zastavte na 1,5 ml.**

Takto zabezpečíte, že je všetok liek z injekčnej liekovky v dávkovacej injekčnej striekačke.

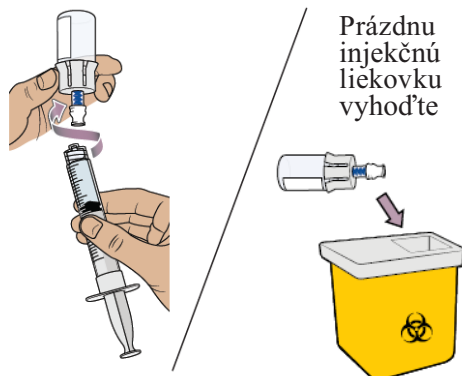
- ⚠ Neťahajte piest za 1,5 ml. **Zastavte, keď dosiahnete 1,5 ml.**
- ⚠ Buďte opatrný, aby ste nevytiahli piest z dávkovacej injekčnej striekačky.



21 Odstráňte 1. injekčnú liekovku z dávkovacej injekčnej striekačky

Podržte adaptér a odskrutkujte naplnenú dávkovacu injekčnú striekačku z injekčnej liekovky.

Prázdnu injekčnú liekovku vyhod'te do nádoby na ostré predmety.



22 Pripojte dávkovacu injekčnú striekačku na 2. injekčnú liekovku

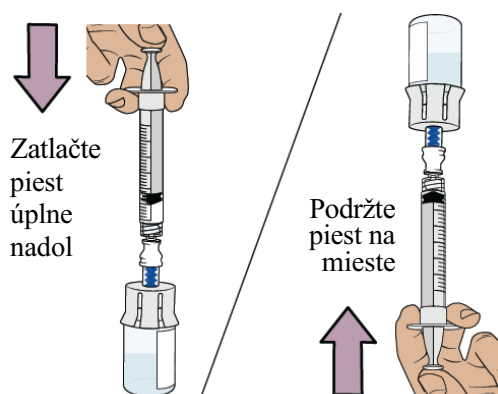
Držte adaptér 2. injekčnej liekovky a priskrutkujte čiastočne naplnenú dávkovacu injekčnú striekačku na adaptér pokiaľ to ide.



23 Vstreknite liek do 2. injekčnej liekovky, potom ju otočte hore dnom

Na zabezpečenie presnosti dávky zatlačte *pomaly* piest úplne nadol, aby ste premiestnili **všetok liek do injekčnej liekovky**. Takto sa zmieša liek z oboch injekčných liekoviek.

Potom palcom **podržte piest na mieste** a otočte injekčnú liekovku hore dnom.

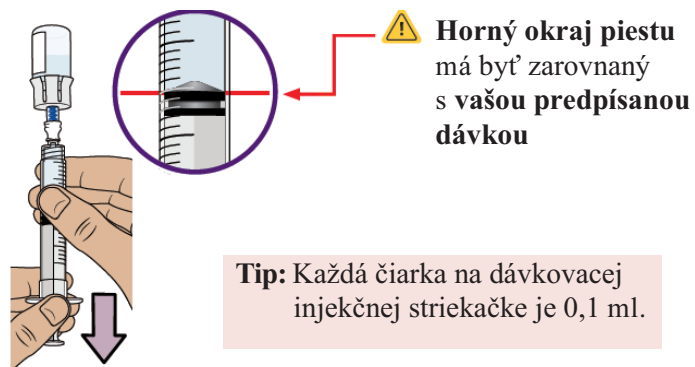


Odoberte svoju predpísanú dávku **(Odoberte)**

24 Potiahnutím piestu naspäť odoberte svoju dávku

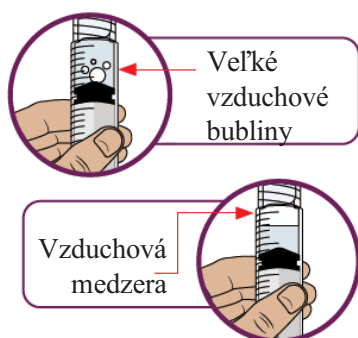
S injekčnou liekovkou a dávkovacou injekčnou striekačkou otočenými hore dnom **pomaly ťahajte piest naspäť**.

Zastavte, keď dosiahnete **množstvo v „ml“ uvedené vo vašom predpise**.



25 Skontrolujte vzduchové bubliny a vzduchové medzery

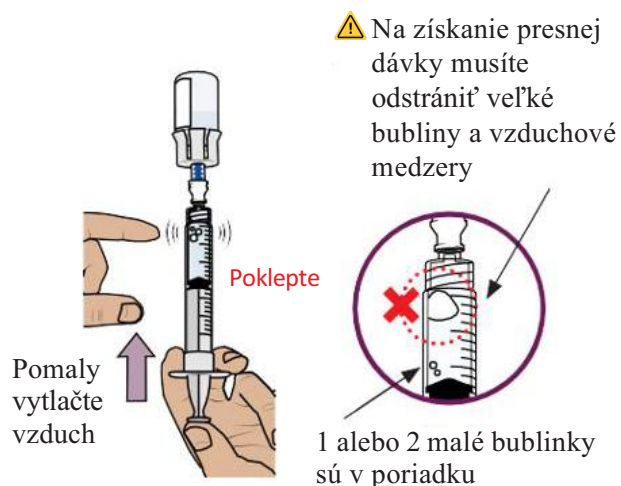
Pohľadom skontrolujte, či sú v injekčnej striekačke veľké vzduchové bubliny alebo vzduchová medzera. V ďalších krokoch odstránite prebytočný vzduch.



26 Odstráňte vzduchové bubliny a vzduchové medzery

Ak vidíte vzduchové bubliny alebo vzduchovú medzeru, poklepte na stranu dávkovacej injekčnej striekačky, aby sa vzduch posunul nahor.

Pomalým zatlačením piestu nahor odstráňte prebytočný vzduch.



27 Porovnajte množstvo s predpísanou dávkou

Po odstránení všetkého prebytočného vzduchu **porovnajte množstvo s vašou predpísanou dávkou**.

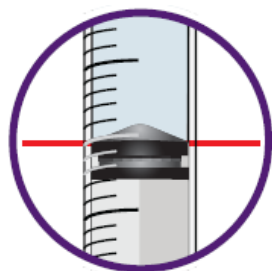
Ak nemáte v injekčnej striekačke vaše predpísané množstvo, *pomaly* potiahnite piest späť, aby ste odobrali viac lieku.



Opakujte kroky 24 až 26, kým nedosiahnete **vašu predpísanú dávku** a nebudú viditeľné žiadne veľké bubliny.

28 Potvrďte si vašu predpísanú dávku

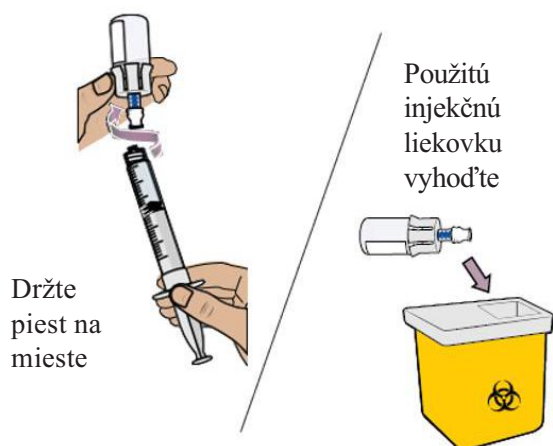
Skôr ako budete pokračovať, skontrolujte, či máte v dávkovacej injekčnej striekačke predpísanú dávku.



Horný okraj piestu má byť zarovnaný s **vašou predpísanou dávkou**

⚠ Ak množstvo nezodpovedá vašej predpísanej dávke, zopakujte kroky 24 až 27.

29 Odstráňte dávkovaciu injekčnú striekačku z injekčnej liekovky a odložte dávkovaciu injekčnú striekačku nabok



Jednou rukou držte piest na mieste. Druhou rukou uchopte adaptér a odskrutkujte naplnenú dávkovaciu injekčnú striekačku z injekčnej liekovky.

Vyhoďte injekčnú liekovku do nádoby na ostré predmety.

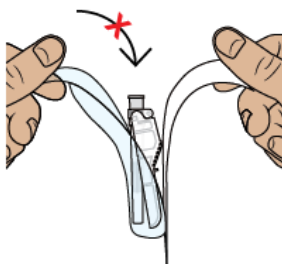


Položte naplnenú dávkovaciu injekčnú striekačku na čistý rovný povrch.

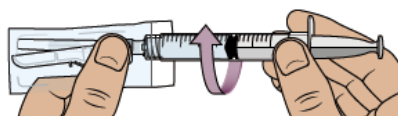
⚠ Nedotýkajte sa hrotu dávkovacej injekčnej striekačky ani nedovoľte, aby sa hrot dotýkal akýchkoľvek povrchov.

30 Nasad'te injekčnú ihlu

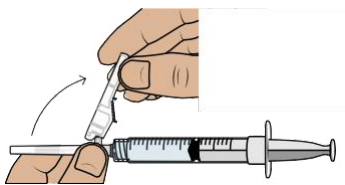
⚠ Nedotýkajte sa spojovacieho hrdla injekčnej ihly.



Nájdite injekčnú ihlu v spodnej priehradke a otvorte jej balenie.



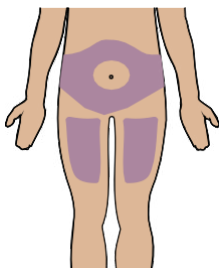
Kým je injekčná ihla stále ešte v balení, **uchopte spodnú časť injekčnej ihly a naskrutkujte dávkovaciu injekčnú striekačku**, pokiaľ to ide. Obal injekčnej ihly odstráňte.



Odtiahnite bezpečnostný štít od injekčnej ihly a smerom k injekčnej striekačke do znázorneného uhla. Položte dávkovaciu injekčnú striekačku na čistý rovný povrch.

⚠ Neodstraňujte kryt injekčnej ihly.

31 Zvoľte a očistite si svoje miesto podania injekcie



Vyberte si miesto vpichu na bruchu alebo hornej časti stehna. Ak si injekciu podávate do oblasti brucha, vyhnite sa 5 cm oblasti okolo pupka.

Pri každom podaní injekcie si zvoľte iné miesto.

⚠ Nepodávajte injekciu do kože, ktorá je poškodená, boľavá, pomliaždená alebo má červené fľaky.

⚠ Nepodávajte injekciu cez odev.



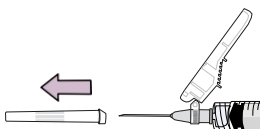
Očistite miesto vpichu novým alkoholovým tampónom.

⚠ Očisteného miesta vpichu sa už nedotýkajte.

Teraz ste pripravený injekčne podať liek.

Injekčne podajte svoj liek

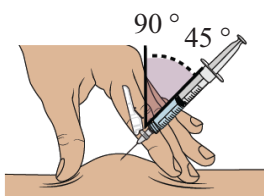
32 Injekčne podajte svoj liek (Podajte)



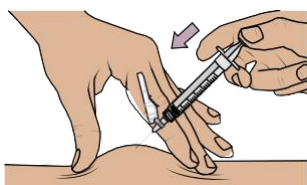
Priamym pohybom stiahnite kryt z injekčnej ihly.

Kryt vyhodíte.

⚠ Nedotýkajte sa piestu, kým nie ste pripravený podať si injekciu, aby ste neprišli o žiadnu časť lieku.



Jemne **vytvorte a podržte záhyb na koži**, kam budete injekciu podávať. Injekčnú ihlu zaved'te **pod uhlom 45° až 90° spôsobom, akoby ste hádzali šípku**. To vám pomôže podať injekciu priamo pod kožu (subkutánna injekcia).

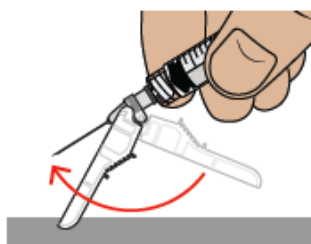


Pomalým, rovnomerným tlakom **zatlačte** piest až na doraz, kým nebude dávkovacia injekčná striekačka prázdna. **Uistite sa, že bol podaný všetok liek**. Teraz môžete uvoľniť kožný záhyb.

⚠ Prsty držte vždy mimo injekčnej ihly.



Držte piest zatlačený a **vytiahnite injekčnú ihlu z kože** pod rovnakým uhlom, ako ste ju zapichli.



Aby ste bezpečnostný štít nasadili naspäť, zatlačte ho oproti rovnému povrchu, kým nebudete počuť „cvaknutie“ a nevidíte, že je injekčná ihla zakrytá.



Dávkovaciu injekčnú striekačku a použité pomôcky vyhod'te do nádoby na ostré predmety.

⚠ Neodstraňujte injekčnú ihlu z dávkovacej injekčnej striekačky.

Ako zlikvidovať Winrevair

Opýtajte sa svojho lekárnika, ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. Uistite sa, že dodržiavate národné požiadavky na likvidáciu, pretože sa môžu líšiť od všeobecných odporúčaní nižšie:

- Použitú injekčnú liekovku (vrátane zvyšnej tekutiny Winrevairu), injekčnú ihlu, kryty injekčnej liekovky a injekčnej ihly a použité injekčné striekačky vyhodte do nádoby na ostré predmety.
- Nevyhadzujte injekčné liekovky Winrevairu, injekčné striekačky alebo injekčné ihly do domového odpadu.
- **Žiadnu z pomôcok nepoužívajte opakovane.** Tento produkt je jednorazový a smie sa použiť iba raz.
- **Dôležité:** Nádobu na ostré predmety vždy uchovávajte mimo dosahu detí a domácich zvierat.



Ak nemáte nádobu na likvidáciu ostrých predmetov, môžete použiť odpadkový kôš pre domácnosť, ktorý je:

- vyrobený z odolného plastu,
- možno ho uzavrieť tesne priliehajúcim vekom odolným proti prepichnutiu, zabraňujúcim ostrým predmetom dostať sa von,
- vzpriamený a stabilný počas používania,
- odolný proti úniku tekutiny a
- riadne označený varovaním pred nebezpečným odpadom vo vnútri nádoby.

Keď je vaša nádoba takmer plná, budete sa musieť riadiť miestnymi pokynmi pre správny spôsob vyhadzovania nádoby.

 Použitú nádobu znovu nepoužívajte.

Často kladené otázky

Čo mám robiť, ak krvácam z miesta vpichu?

Ihneď si na pokožku priložte vatový tampón alebo obväz a jemne zatlačte. Ak krvácanie neprestane, ihneď zavolajte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Kde nájdem svoju predpísanú dávku?

Vaša predpísaná dávka v „ml“ je uvedená na vašom predpise. Ak neviete nájsť svoju predpísanú dávku, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Čo mám robiť, ak sa mi náhodou dostane nejaký liek na kožu alebo na pracovnú plochu?

Ihneď dôkladne umyte toto miesto mydlom a vodou.

Čo mám robiť, ak si nie som istý/á, či som si správne podal(a) predpísanú dávku?

Zavolajte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Čo mám robiť, ak sa piest mojej dávkovacej striekačky sám pohne, keď sa pokúšam odobrať liek z injekčnej liekovky?

Nerobte si starosti, ak sa piest pri plnení dávkovacej injekčnej striekačky liekom sám od seba mierne pohne.

Jednou rukou **podržte piest na mieste, aby ste zabránili pohybu piestu.**

Druhou rukou odskrutkujte injekčnú liekovku z dávkovacej injekčnej striekačky. Po odskrutkovaní môžete piest bezpečne pustiť.

Tomuto samovoľnému pohybu piestu môžete predísť vtlačením vzduchu do injekčnej liekovky pred naplnením dávkovacej injekčnej striekačky liekom. Podrobné pokyny nájdete v krokoch 17 až 28.

Čo mám robiť, ak sú súčasti môjho balenia poškodené alebo narušené (napríklad majú zmenenú farbu, sú zakalené alebo obsahujú častice)?

Ak sú súčasti vášho balenia poškodené alebo narušené, nepoužívajte ho. Zavolajte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, aby ste dostali nové balenie.

Čo mám robiť, ak sa môj liek po zmiešaní a zamiešaní nevyčíri?

Liek nepoužívajte, ak ste injekčnou liekovkou s liekom krúžili približne 2 minúty a následne ju nechali postáť ďalšie 3 minúty, a napriek tomu zostáva liekovka s liekom zakalená alebo obsahuje zhluky, prášok alebo cudzie častice. Zavolajte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, aby ste dostali nové balenie.

Čo mám robiť, ak z naplnenej injekčnej striekačky nevychádza sterilná voda?

Skontrolujte, či je adaptér pevne nasadený na injekčnú liekovku. Ak nie je, držte injekčnú liekovku a pevne zatlačte adaptér nadol, aby ste sa uistili, že adaptér prepichne gumenú zátku injekčnej liekovky.

Čo mám robiť, ak mi spadli súčasti balenia?

Ak sú nejaké predmety poškodené, nepoužívajte ich. Ak si nie ste istý/á, zavolajte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, aby ste dostali nové balenie.

Môžem použiť moje balenie, ktoré bolo ponechané mimo chladničky?

Ak bolo nepoužitú balenie dlhší čas mimo chladničky, pred pokračovaním kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Musím použiť zmiešaný liek ihneď?

Odporúčame podať si liek ihneď po zmiešaní, najneskôr však do 4 hodín po zmiešaní. Ak to bolo viac ako 4 hodiny, nepoužitý zmiešaný liek zlikvidujte. Ak máte otázky alebo si nie ste istý/á postupom, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ako môžem získať pomoc pri príprave a podaní injekcie?

Ak máte otázky týkajúce sa správneho podania Winrevairu alebo potrebujete viac informácií, môžete zavolať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak potrebujete ďalšie informácie o tomto lieku, kontaktujte prosím svojho lekára alebo lekárnika alebo miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii. Podrobnosti o miestnom zástupcovi nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Táto brožúrka bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Písomná informácia pre používateľa

Winrevair 45 mg prášok na injekčný roztok

Winrevair 60 mg prášok na injekčný roztok

sotatercept

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Winrevair a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Winrevair
3. Ako vám podajú Winrevair
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Winrevair
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Winrevair a na čo sa používa

Winrevair obsahuje liečivo nazývané sotatercept.

Spolu s inými liečbami sa používa na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) u **dospelých**. PAH je typ vysokého krvného tlaku v tepnách vašich pľúc. Pri PAH sa tieto tepny zužujú, čo sťažuje srdcu pumpovanie krvi cez tieto cievy a to vedie k príznakom, ako sú únava, závraty a ťažkosti s dýchaním.

Winrevair pôsobí na príčiny PAH, ktoré sú zodpovedné za zúženie tepien vašich pľúc. Vďaka tomu sa srdcu ľahšie pumpuje krv do vašich pľúc a vaše ochorenie postupuje pomalšie. Môže to zmierniť vaše príznaky PAH, pomôcť vám žiť dlhšie a znížiť vašu potrebu transplantácie pľúc alebo hospitalizácie pre PAH.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Winrevair

Nepoužívajte Winrevair

- ak ste alergický na sotatercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak je počet krvných doštičiek vo vašej krvi opakovane veľmi nízky.

Upozornenia a opatrenia

Winrevair môže vo vašej krvi zvýšiť hladiny hemoglobínu, znížiť počet krvných doštičiek alebo zvýšiť riziko závažného krvácania.

Predtým, ako začnete používať Winrevair a počas jeho používania, sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika, ak máte:

- **vysoké hladiny hemoglobínu** (bielkovina v červených krvinkách, ktorá prenáša kyslík) **vo vašej krvi.**

To môže zvýšiť pravdepodobnosť tvorby krvnej zrazeniny, ktorá môže upchať krvnú cievu. Váš lekár bude kontrolovať hladiny hemoglobínu pravidelnými krvnými vyšetreniami pred každou z vašich prvých 5 dávok Winrevairu alebo v prípade potreby dlhšie pred každou dávkou, a pravidelne počas používania tohto lieku.

- **nízky počet krvných doštičiek vo vašej krvi** (krvné bunky, ktoré napomáhajú zrážaniu krvi). To môže spôsobiť ľahkú tvorbu podliatin, neprestávajúce krvácanie z rezných rán a nosa. Váš lekár bude kontrolovať počet krvných doštičiek pravidelnými krvnými vyšetreniami pred každou z vašich prvých 5 dávok Winrevairu alebo v prípade potreby dlhšie pred každou dávkou, a pravidelne počas používania tohto lieku. Váš lekár nezačne vašu liečbu, ak bude počet krvných doštičiek vo vašej krvi opakovane veľmi nízky.
- **prejavy a príznaky závažného krvácania:**
 - pretrvávajúca bolesť hlavy
 - nevoľnosť
 - slabosť
 - čierna alebo dechtovitá stolica
 - krv v stolici
 - jasne červená krv pri vracaní alebo kašľaní
 - pretrvávajúce kŕče v bruchu
 - silná bolesť chrbta
 - nezvyčajne silné menštruačné krvácanie

Toto sú prejavy a príznaky závažného krvácania, ktoré sa môžu vyskytnúť, ak používate Winrevair, a je pravdepodobnejšie, že sa vyskytnú, ak používate Winrevair s určitými liekmi. Váš lekár vám povie, ako ich rozpoznať. Obráťte sa na svojho lekára, ak spozorujete akýkoľvek z týchto prejavov alebo príznakov. Závažné krvácanie môže viesť k hospitalizácii, potrebe transfúzie krvi alebo inej liečby a môže byť život ohrozujúce.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospievajúcim vo veku menej ako 18 rokov. Nie je známe, či je tento liek bezpečný a či účinkuje u ľudí vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Winrevair

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Tehotenstvo:

Winrevair môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Tento liek sa počas tehotenstva neodporúča. Váš lekár by mal urobiť tehotenský test predtým, ako začnete vašu liečbu a počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke Winrevairu musíte používať účinnú ochranu pred počatím (antikoncepciu). Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika na metódy ochrany pred počatím, ktoré by vám vyhovovali.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak otehotníte alebo si myslíte, že môžete byť tehotná počas používania tohto lieku.

Dojčenie:

Nie je známe, či Winrevair prechádza do materského mlieka. Počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke Winrevairu nedojčíte. Porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom o najlepšom spôsobe kŕmenia vášho dieťaťa.

Plodnosť:

Winrevair môže u žien a mužov znížiť plodnosť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že tento liek ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Winrevair obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 miligramov) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Winrevair obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 0,20 mg polysorbátu 80 v každom ml rekonštituovaného roztoku. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako vám podajú Winrevair

Odporúčaná dávkovacia schéma je jedna injekcia každé 3 týždne.

Váš lekár bude kontrolovať vašu dávku

- Vaša dávka Winrevairu závisí od vašej telesnej hmotnosti a vyšetrení krvi. Dostanete prvú dávku 0,3 mg/kg, potom sa vaša dávka zvýši na 0,7 mg/kg.
- Pred každou z vašich prvých 5 dávok alebo v prípade potreby dlhšie pred každou dávkou a pravidelne počas používania Winrevairu vám váš lekár urobí vyšetrenia krvi. Váš lekár vás tak môže sledovať a určiť pre vás najlepšiu dávku.
- Váš lekár vám môže zmeniť dávku, oddialiť liečbu alebo ukončiť liečbu v závislosti od vašej odpovede na Winrevair.

Ako vám podajú Winrevair

Winrevair vám podajú ako injekciu tesne pod vašu kožu (subkutánne (s.c.)) len do týchto miest vpichu:

- **brucho**, najmenej 5 cm od pupka, **alebo**
- **horná časť stehna**, **alebo**
- **horná časť ramena**.

Ak dostanete viac Winrevairu, ako máte

Keďže tento liek podáva lekár alebo iný zdravotnícky pracovník, je veľmi nepravdepodobné, že vám podajú nesprávnu dávku Winrevairu. Ak však máte akékoľvek obavy, musíte to okamžite oznámiť svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak premeškáte termín na podanie Winrevairu

Ak premeškáte termín na podanie Winrevairu, ihneď zavolajte svojmu lekárovi, aby naplánoval ďalší termín.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky:

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika, ak spozorujete:

- ľahkú tvorbu podliatin, dlhotrvajúce krvácanie z rezných rán a nosa. Môžu to byť prejavy nízkého počtu krvných doštičiek (trombocytopenia). Ukáže sa to vo vašich vyšetreniach krvi.

Okrem toho vám váš lekár bude pravidelne robiť vyšetrenia krvi, aby zistil, či máte:

- vysoké hladiny hemoglobínu.

Vyššie uvedené závažné vedľajšie účinky môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

Ďalšie možné vedľajšie účinky:

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy,
- krvácanie z nosa (epistaxa),
- pavučinové žilky alebo drobné krvné cievky, ktoré vyzerajú ako ružové alebo červené čiary na koži (teleangiektázia),
- hnačka,
- závrat,
- vyrážka na koži,
- krvácanie z ďasien,
- bolesť chrbta,
- krvácanie v tráviacom systéme (žalúdok, črevá alebo konečník), ktoré sa môže prejaviť ako krv vo zvratkoch alebo stolici.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- vysoký krvný tlak,
- začervenanie kože,
- bledšie alebo biele škvrny na koži (hypopigmentácia kože),
- svrbenie v mieste vpichu,
- infekcia močových ciest (obličiek, močového mechúra alebo močovodu), ktorá môže spôsobiť bolesť dolnej časti chrbta alebo brucha a pocit pálenia pri močení,
- krehké alebo rozšírené krvné cievy v hrubom čreve (kolonická angioektázia).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 z 100 osôb):

- intrapulmonálny skrat (stav, pri ktorom krv obchádza obvyklú cestu cez pľúca, čo môže spôsobiť znížený prísun kyslíka do tela).

Neznáme (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- nahromadenie tekutiny okolo srdca (perikardiálny výpotok).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Winrevair

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke. Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek použite ihneď po rekonštitúcii (zmiešaní prášku so sterilnou vodou), najneskôr však do 4 hodín po rekonštitúcii.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Winrevair obsahuje

- Liečivo je sotatercept. Každá injekčná liekovka obsahuje 45 mg alebo 60 mg sotaterceptu. Po rekonstitúcii obsahuje každý ml roztoku 50 mg sotaterceptu.
- Ďalšie zložky sú kyselina citrónová, monohydrát (E330), citrónan sodný (E331) (pozri časť 2 „Winrevair obsahuje sodík“), polysorbát 80 (E433) (pozri časť 2 „Winrevair obsahuje polysorbát 80“) a sacharóza.

Ako vyzerá Winrevair a obsah balenia

Winrevair je prášok na injekčný roztok (prášok na injekciu). Biely až takmer biely prášok sa dodáva v 2 ml sklenenej injekčnej liekovke obsahujúcej 45 mg alebo 60 mg sotaterceptu.

Winrevair 45 mg je dostupný v:

- balení obsahujúcim 1 injekčnú liekovku so 45 mg prášku,
- balení obsahujúcim 2 injekčné liekovky so 45 mg prášku.

Winrevair 60 mg je dostupný v:

- balení obsahujúcim 1 injekčnú liekovku so 60 mg prášku,
- balení obsahujúcim 2 injekčné liekovky so 60 mg prášku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Winrevair prášok na injekčný roztok sa má pred použitím rekonštituovať a podať ako jednorazová injekcia podľa hmotnosti pacienta (pokyny na rekonštitúciu a podanie lieku si pozrite v časti 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku).

Pokyny na rekonštitúciu

- Vyberte balenie z chladničky a pred prípravou počkajte 15 minút, kým liek dosiahne izbovú teplotu.
- Skontrolujte injekčnú liekovku, aby ste sa uistili, že liek nie je exspirovaný. Prášok má byť biely až takmer biely a môže vyzeráť ako celý alebo rozlámaný koláč.
- Odstráňte viečko z injekčnej liekovky obsahujúcej prášok a utrite gumovú zátku alkoholovým tampónom.
- Rekonštituujte obsah injekčnej liekovky sterilnou vodou:
 - Do každej injekčnej liekovky Winrevair 45 mg vstreknite 1,0 ml sterilnej vody.
 - Do každej injekčnej liekovky Winrevair 60 mg vstreknite 1,3 ml sterilnej vody.Po rekonštitúcii môže 45 mg injekčná liekovka poskytnúť dávku iba do 0,9 ml lieku a 60 mg injekčná liekovka môže poskytnúť dávku iba do 1,2 ml lieku. Konečná koncentrácia po rekonštitúcii je 50 mg/ml.
- Jemným krúživým pohybom injekčnej liekovky rekonštituujte liek. Silno netraste ani nepretrepávajte.
- Nechajte injekčnú liekovku postáť až 3 minúty, aby zmizli bubliny.
- Vizuálne skontrolujte rekonštituovaný roztok. Po správnom premiešaní má byť rekonštituovaný roztok číry až opalescenčný a bezfarebný až mierne hnedastožltý a nemajú byť prítomné zhluky alebo prášok.
- Ak je predpísané balenie s 2 injekčnými liekovkami, zopakujte kroky v tejto časti na prípravu druhej injekčnej liekovky.
- Rekonštituovaný roztok použite čo najskôr, ale nie neskôr ako 4 hodiny po rekonštitúcii.

Pokyny na podávanie

Winrevair sa má podávať ako jedna subkutánna injekcia.

- Pred prípravou dávkovacej injekčnej striekačky vizuálne skontrolujte rekonštituovaný roztok. Rekonštituovaný roztok má byť číry až opalescenčný a bezfarebný až mierne hnedastožltý a nemajú byť prítomné zhluky alebo prášok.
- Odoberte príslušný objem na injekciu z jednej alebo dvoch injekčných liekoviek v závislosti od hmotnosti pacienta.
- Vyberte miesto vpichu na bruchu (najmenej 5 cm od pupka), hornej časti stehna alebo hornej časti ramena a utrite ho alkoholovým tampónom. Pre každú injekciu vyberte nové miesto, ktoré nie je zjazvené, citlivé alebo pomliaždené.
- Podajte subkutánnu injekciu.
- Vyprázdnenú injekčnú striekačku vyhodte. Injekčnú striekačku znovu nepoužívajte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pokyny na (do)sledovateľnosť biologických liekov nájdete v časti 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku.