

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Winrevair 45 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Winrevair 60 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Winrevair 45 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 45 mg sotatercepta. Po rekonstituciji vsebuje en mililiter raztopine 50 mg sotatercepta.

Winrevair 60 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 60 mg sotatercepta. Po rekonstituciji vsebuje en mililiter raztopine 50 mg sotatercepta.

Sotatercept je rekombinantna homodimerna fuzijska beljakovina, sestavljena iz zunajcelične domene človeškega aktivinskega receptorja tipa IIA (ActRIIA), vezane na domeno Fc človeškega IgG1, pridobljena s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo)

prašek: bel do skoraj bel prašek

vehikel: bistra, brezbarvna voda za injekcije

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Winrevair je v kombinaciji z drugimi zdravili za pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH) indicirano za zdravljenje PAH pri odraslih bolnikih funkcijskega razreda II, III in IV po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Winrevair mora uvesti in nadzorovati le zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem PAH.

Odmerjanje

Zdravilo Winrevair se daje enkrat na 3 tedne v enkratni subkutani injekciji in glede na bolnikovo telesno maso.

Priporočeni začetni odmerek

Pred prvim odmerkom je treba določiti vrednost hemoglobina (Hb) in število trombocitov (glejte poglavje 4.4). Uvajanje zdravljenja je kontraindicirano, če je število trombocitov stalno $< 50 \times 10^9/l$ (glejte poglavje 4.3).

Zdravljenje se začne z enkratnim odmerkom 0,3 mg/kg (glejte preglednico 1).

Preglednica 1: Injekcijski volumen za odmerek 0,3 mg/kg

razpon bolnikove telesne mase (kg)	injekcijski volumen (ml)*	vrsta kompleta
30,0 – 40,8	0,2	komplet vsebuje 1 vialo s 45 mg
40,9 – 57,4	0,3	
57,5 – 74,1	0,4	
74,2 – 90,8	0,5	
90,9 – 107,4	0,6	
107,5 – 124,1	0,7	
124,2 – 140,8	0,8	
140,9 – 157,4	0,9	
157,5 – 174,1	1,0	komplet vsebuje 1 vialo s 60 mg
174,2 – 180,0	1,1	

*Rekonstituirana raztopina ima koncentracijo 50 mg/ml (glejte poglavje 6.6).

Priporočeni ciljni odmerek

Tri tedne po enkratnem začetnem odmerku 0,3 mg/kg je treba odmerek povečati na priporočeni ciljni odmerek 0,7 mg/kg. Pred povečanjem je treba preveriti, da ima bolnik sprejemljivo vrednost Hb in število trombocitov (glejte poglavje 4.2 "*Prilagoditve odmerka zaradi zvišanja hemoglobina ali zmanjšanja števila trombocitov*"). Zdravljenje je treba nadaljevati z 0,7 mg/kg na 3 tedne, razen če je potrebna prilagoditev odmerka.

Preglednica 2: Injekcijski volumen za odmerek 0,7 mg/kg

razpon bolnikove telesne mase (kg)	injekcijski volumen (ml)*	vrsta kompleta
30,0 – 31,7	0,4	komplet vsebuje 1 vialo s 45 mg
31,8 – 38,9	0,5	
39,0 – 46,0	0,6	
46,1 – 53,2	0,7	
53,3 – 60,3	0,8	
60,4 – 67,4	0,9	
67,5 – 74,6	1,0	komplet vsebuje 1 vialo s 60 mg
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	komplet vsebuje 2 viali po 45 mg
96,1 – 103,2	1,4	
103,3 – 110,3	1,5	
110,4 – 117,4	1,6	
117,5 – 124,6	1,7	
124,7 – 131,7	1,8	
131,8 – 138,9	1,9	komplet vsebuje 2 viali po 60 mg
139,0 – 146,0	2,0	
146,1 – 153,2	2,1	
153,3 – 160,3	2,2	
160,4 – 167,4	2,3	
167,5 ali več	2,4	

*Rekonstituirana raztopina ima koncentracijo 50 mg/ml (glejte poglavje 6.6).

Prilagoditve odmerka zaradi zvišanja hemoglobina ali zmanjšanja števila trombocitov

Vrednost Hb in število trombocitov je treba spremljati prvih 5 odmerkov ali dlje, če so vrednosti nestabilne. Pozneje je treba vrednost Hb in število trombocitov preverjati na 3 do 6 mesecev in odmerek prilagoditi, če je potrebno (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zdravljenje je treba odložiti za 3 tedne (tj. zamik za en odmerek), če se pojavi kaj od naslednjega:

- Hb se zviša za $> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) od prejšnjega odmerka in je nad zgornjo normalno mejo (ZNM),
- Hb se zviša za $> 2,48$ mmol/l (4 g/dl) od izhodišča,
- Hb se zviša za $> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) nad ZNM,
- število trombocitov se zmanjša na $< 50 \times 10^9/l$.

Vrednost Hb in število trombocitov je treba znova določiti pred ponovno uvedbo zdravljenja.

Če je zdravljenje odloženo za > 9 tednov, ga je treba znova začeti z odmerkom 0,3 mg/kg, potem pa, po preverjanju sprejemljivih vrednosti Hb in števila trombocitov, odmerek povečati na 0,7 mg/kg.

Če je zdravljenje odloženo za > 9 tednov zaradi tega, ker je število trombocitov stalno $< 50 \times 10^9/l$, mora zdravnik pred ponovno uvedbo zdravljenja znova pretehtati koristi in tveganja za bolnika.

Izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega odmerka je odmerek treba dati čim prej. Če izpuščeni odmerek ni uporabljen v 3 dneh po predvidenem datumu, prilagodite časovni raspored tako, da boste ohranili 3-tedenski interval uporabe.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih (≥ 65 let) prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka glede na okvaro ledvic ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Podatkov o uporabi sotatercepta pri bolnikih s PAH in hudo okvaro ledvic (ocenjena hitrost glomerulne filtracije (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m²) je malo.

Okvara jeter

Prilagoditev odmerka glede na okvaro jeter ni potrebna (razvrstitev od A do C po Child-Pughu). Sotatercept ni raziskan pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Winrevair pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Winrevair je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo ga je treba rekonstituirati. Rekonstituirano zdravilo je bistra do opalescentna in brezbarvna do rahlo rjavkastorumenasta raztopina.

Zdravilo Winrevair je treba dati s subkutano injekcijo v trebuh (vsaj 5 cm stran od popka), nadlaket ali zgornji del stegna. Ne sme se ga injicirati na mesta, ki so zabrazgotinjena, občutljiva ali podpluta. Istega mesta injiciranja se ne sme uporabiti za dve zaporedni injekciji.

Zdravilo Winrevair prašek in vehikel za raztopino za injiciranje je namenjeno za uporabo pod zdravniškim nadzorom. Zdravilo si lahko injicirajo bolniki sami ali jim ga dajo njihovi negovalci, kadar je to primerno in potem, ko jih specializirani zdravstveni delavec usposobi za rekonstituiranje, pripravo, odmerjanje in injiciranje zdravila Winrevair prašek in vehikel za raztopino za injiciranje. Ob naslednjem obisku, kmalu po opravljenem usposabljanju, mora specializirani zdravstveni delavec potrditi, da lahko bolnik ali negovalec pravilno izvedeta te korake. Specializirani zdravstveni delavec mora razmisliti o ponovnem preverjanju bolnikove ali negovalčeve tehnike injiciranja, če se bolniku prilagodi odmerek, če bolnik potrebuje drugačen komplet, če se pri bolniku pojavi eritrocitoza (glejte poglavje 4.4) ali kadar koli sicer, če presodi, da je preverjanje potrebno.

Za podrobna navodila o pravilni pripravi in uporabi zdravila Winrevair glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pri bolnikih, ki imajo pred uvedbo zdravljenja število trombocitov stalno < 50 x 10⁹/l.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Eritrocitoza

Med zdravljenjem s sotaterceptom so pri bolnikih opazili zvišanje Hb. Huda eritrocitoza lahko poveča tveganje za tromboembolične dogodke in sindrom hiperviskoznosti. Pri bolnikih z eritrocitozo, ki imajo povečano tveganje za tromboembolične dogodke, je potrebna previdnost. Hb je treba spremljati pred vsakim odmerkom prvih 5 odmerkov ali dlje, če so vrednosti nestabilne, pozneje pa na 3 do 6 mesecev za ugotavljanje, ali so potrebne prilagoditve odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Če se pri bolniku pojavi eritrocitoza, mora specializirani zdravstveni delavec razmisliti o ponovni oceni bolnikove oziroma negovalčeve tehnike dajanja zdravila.

Huda trombocitopenija

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli sotatercept, so opazili zmanjšano število trombocitov, vključno s hudo trombocitopenijo (število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$). O trombocitopeniji so poročali pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli tudi infuzijo prostaciklina (7,7 % do 24,5 %), v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli infuzije prostaciklina (0,0 % do 3,7 %) (glejte poglavje 4.8). Huda trombocitopenija lahko poveča tveganje za krvavitve. Število trombocitov je treba spremljati pred vsakim odmerkom prvih 5 odmerkov ali dlje, če so vrednosti nestabilne, pozneje pa na 3 do 6 mesecev za ugotavljanje, ali so potrebne prilagoditve odmerka (glejte poglavje 4.2).

Resne krvavitve

V kliničnih študijah so resne krvavitve (vključno s krvavitvami v prebavilih in intrakranialnimi krvavitvami) med zdravljenjem s sotaterceptom opazili pri 4,3 % do 7,0 % bolnikov (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z resnimi krvavitvami je bila večja verjetnost, da so prejeli prostaciklinsko osnovno zdravljenje in/ali antitrombotična zdravila, da so imeli majhno število trombocitov oziroma so bili stari 65 let ali več. Bolnike je treba opozoriti glede znakov in simptomov izgube krvi. Zdravnik mora krvavitve oceniti in jih ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi resna krvavitev, se sotatercepta ne sme uporabljati.

Omejitve kliničnih podatkov

V klinične študije niso bile vključene osebe, ki so imele PAH, povezano z virusom humane imunске pomanjkljivosti (HIV), portalno hipertenzijo, shistosomiozo ali venookluzivno boleznijo pljuč (PVOD – pulmonary veno occlusive disease).

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje 0,20 mg polisorbata 80 v mililitru rekonstituirane raztopine. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Priporočljivo je, da ženske v rodni dobi pred začetkom zdravljenja opravijo test nosečnosti. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku (če se zdravljenje preneha) uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Podatkov o uporabi sotatercepta pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (večje poimplantacijske izgube, zmanjšanje telesne mase plodov in zapoznelo osifikacijo) (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Winrevair ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se sotatercept/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti.

Ženska naj ne doji med zdravljenjem in še 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila.

Plodnost

Na podlagi izsledkov pri živalih lahko sotatercept prizadene plodnost žensk in moških (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Sotatercept nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali ali v študiji STELLAR, v študiji ZENITH ali v študiji HYPERION (največja pogostnost med študijami), so bili epistaksa (45,3 %), glavobol (26,7 %), teleangiektazije (26,3 %), driska (25,6 %), zvišan hemoglobin (15,1 %), trombocitopenija (15,1 %), omotica (14,7 %), bolečine v hrbtu (14 %), izpuščaj (12,3 %), krvavitev iz prebavnega trakta (11,6 %) in krvavitev dlesni (10,5 %).

Resni neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili trombocitopenija (< 1,2 %), epistaksa (< 1,2 %) in omotica (< 1,2 %).

Najpogostejša neželena učinka, ki sta povzročila prenehanje uporabe zdravila, sta bila epistaksa in teleangiektazije.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnost sotatercepta so ocenili v s placebom nadzorovanimi študijami 3. faze STELLAR, ZENITH in HYPERION. V študijo STELLAR je bilo vključenih 163 bolnikov s PAH, zdravljenih s sotaterceptom, v študijo ZENITH 86 bolnikov s PAH, zdravljenih s sotaterceptom in v študijo HYPERION 160 bolnikov s PAH, zdravljenih s sotaterceptom (glejte poglavje 5.1). Mediano trajanje zdravljenja s sotaterceptom v študiji STELLAR je bilo 313 dni, v študiji ZENITH 434,5 dni, v študiji HYPERION pa 442,5 dni.

Preglednica 3 prikazuje neželene učinke, o katerih so poročali pri uporabi sotatercepta v kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom, in pri spremljanju v obdobju trženja. Ti so navedeni po MedDRA organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov v obdobju trženja).

Preglednica 3: Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Okužbe in infestacije	pogosti	okužba urinarnega trakta
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	trombocitopenija ^{1,2} zvišan hemoglobin ¹
Bolezni živčevja	zelo pogosti	omotica glavobol
Srčne bolezni	neznana pogostnost	perikardialni izliv ¹
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	epistaksa
	občasni	pljučni spoj ³
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska krvavitev dlesni ⁴ krvavitev iz prebavnega trakta ^{4,5}
	pogosti	arterio-venske malformacije v kolonu
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	teleangiiektazije ¹ izpuščaj
	pogosti	eritem hipopigmentacija kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	bolečine v hrbtu ⁴
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	pruritus na mestu injiciranja
Preiskave	pogosti	zvišan krvni tlak ^{1,6}

¹ Glejte opis izbranih neželenih učinkov.

² Vključuje "trombocitopenijo" in "zmanjšano število trombocitov".

³ Glejte "Podatki o dolgoročni varnosti".

⁴ Kategorija pogostnosti je na podlagi študije ZENITH.

⁵ Vključuje "gastrointestinalna krvavitev", "krvavitev iz zgornjega prebavnega trakta", "hematemezo", "krvavitev iz spodnjega prebavnega trakta", "hematohezijo", "krvavitev iz rektuma", "meleno" in "hemoragični gastritis".

⁶ Vključuje "hipertenzijo", "zvišan diastolični krvni tlak" in "zvišan krvni tlak".

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišan hemoglobin

V študiji STELLAR so o zvišanem Hb ("zvišan hemoglobin" in "policitemija") poročali pri 8,6 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Na podlagi laboratorijskih podatkov so se zmerna zvišanja Hb (> 1,24 mmol/l (2 g/dl) nad ZNM) pojavila pri 15,3 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept.

V študiji ZENITH so o zvišanem Hb poročali pri 15,1 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Na podlagi laboratorijskih podatkov so se zmerna zvišanja Hb pojavila pri 7,1 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept.

V študiji HYPERION so o zvišanem Hb poročali pri 11,3 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Na podlagi laboratorijskih podatkov so se zmerna zvišanja Hb pojavila pri 5,7 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept.

Zvišanja Hb so obvladovali s prilagoditvami odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Trombocitopenija

V študiji STELLAR so o trombocitopeniji ("trombocitopenija" in "zmanjšano število trombocitov") poročali pri 10,4 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Hudo zmanjšanje števila trombocitov na < 50 x 10⁹/l se je pojavilo pri 3,1 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. O trombocitopeniji so poročali pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli tudi infuzijo prostaciklina (21,5 %), v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli infuzije prostaciklina (3,1 %).

V študiji ZENITH so o trombocitopeniji poročali pri 15,1 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Hudo zmanjšanje števila trombocitov na $< 50 \times 10^9/l$ se je pojavilo pri 6,0 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. O trombocitopeniji so poročali samo pri bolnikih, ki so prejeli tudi infuzijo prostaciklina (24,5 %).

V študiji HYPERION so o trombocitopeniji poročali pri 4,4 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Pri bolnikih, ki so prejeli sotatercept, ni prišlo do hudega zmanjšanja števila trombocitov na $< 50 \times 10^9/l$. O trombocitopeniji so pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli tudi infuzijo prostaciklina (7,7 %) v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli infuzije prostaciklina (3,7 %).

Trombocitopenijo so obvladovali s prilagoditvami odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Teleangiektazije

V študiji STELLAR so teleangiektazije opazili pri 16,6 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Mediani čas do pojava je bil 18,6 tedna. V skupini s sotaterceptom je zaradi teleangiektazij zdravljenje prenehalo 1 % bolnikov.

V študiji ZENITH so teleangiektazije opazili pri 25,6 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Mediani čas do pojava je bil 12,8 tedna. V skupini s sotaterceptom zaradi teleangiektazij ni bilo ukinitve zdravljenja.

V študiji HYPERION so teleangiektazije opazili pri 26,3 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Mediani čas do pojava je bil 19,6 tedna. V skupini s sotaterceptom je zaradi teleangiektazij zdravljenje prenehalo 0,6 % bolnikov.

Zvišan krvni tlak

V študiji STELLAR so o zvišanem krvnem tlaku poročali pri 4,3 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Pri prejemnikih sotatercepta se je do 24. tedna povprečni sistolični krvni tlak od izhodišča zvišal za 2,2 mmHg, diastolični krvni tlak pa za 4,9 mmHg.

V študiji ZENITH so o zvišanem krvnem tlaku poročali pri 2,3 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Pri prejemnikih sotatercepta se je povprečni sistolični krvni tlak od izhodišča do 24. tedna zvišal za 3,1 mmHg, diastolični krvni tlak pa za 5,1 mmHg.

V študiji HYPERION so o zvišanem krvnem tlaku poročali pri 6,9 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Pri prejemnikih sotatercepta se je povprečni sistolični krvni tlak od izhodišča do 24. tedna zvišal za 3,6 mmHg, diastolični krvni tlak pa za 4,5 mmHg.

Perikardialni izliv

Pri bolnikih, zdravljenih s sotaterceptom, so poročali o primerih novega pojava ali poslabšanja perikardialnih izlivov (vključno s tamponado srca) kljub izboljšani ali stabilni hemodinamiki PAH. O večini primerov so poročali pri bolnikih s PAH, ki je bila povezana z boleznijo vezivnega tkiva, z že obstoječim perikardialnim izlivom ali obojim, večina je prejela tudi analoge prostaciklina.

Starejši bolniki

Z izjemo krvavitev (združena skupina klinično pomembnih neželenih dogodkov) med podskupinama < 65 let in ≥ 65 let ni bilo razlik v varnosti.

V študiji STELLAR so se krvavitve pojavile pogosteje v podskupini starejših prejemnikov sotatercepta (v 52 %) v primerjavi s pojavom krvavitev v podskupini prejemnikov v starosti < 65 let (v 31,9 %), vendar ni bilo pri nobeni specifični krvavitvi opaznega neravnovesja med starostnima skupinama. Med prejemniki sotatercepta so se resne krvavitve pojavile pri 3,6 % bolnikov v starosti < 65 let in pri 8,0 % bolnikov v starosti ≥ 65 let.

V študiji ZENITH so se krvavitve pojavile pogosteje v podskupini starejših prejemnikov sotatercepta (v 73,3 %) v primerjavi s pojavom krvavitev v podskupini prejemnikov v starosti < 65 let (v 60,7 %).

Med prejemniki sotatercepta so se resne krvavitve pojavile pri 3,6 % bolnikov v starosti < 65 let in pri 13,3 % bolnikov v starosti $\geq$ 65 let.

V študiji HYPERION so se krvavitve pogosteje pojavile v podskupini starejših prejemnikov sotatercepta (55,9 % v primerjavi z 38 % pri bolnikih v starosti < 65 let). Resne krvavitve so se pojavile pri 2,2 % bolnikov v starosti < 65 let in pri 13,2 % bolnikov v starosti $\geq$ 65 let, ki so prejeli sotatercept.

Podatki o dolgoročni varnosti

Združeni podatki o dolgoročni varnosti so na voljo za 431 bolnikov, ki so sodelovali v kliničnih študijah 2. in 3. faze (PULSAR, SPECTRA in STELLAR). Večina teh bolnikov je nadaljevala s študijo SOTERIA, še trajajočo odprto študijo spremljanja dolgoročne varnosti in učinkovitosti sotatercepta. Povprečno trajanje izpostavljenosti je bilo 173 tednov, z največjo izpostavljenostjo 355 tednov. Varnostni profil je bil na splošno podoben tistemu, ki so ga opazili v ključni študiji STELLAR. Pri udeležencih, pri katerih je kljub izboljšani hemodinamiki PAH prišlo do poslabšanja hipoksemije, so poročali o desno-levem pljučnem spoju.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V študiji 1. faze pri zdravih prostovoljcih se je pri enem udeležencu, ki je prejel odmerek 1 mg/kg sotatercepta, pojavilo zvišanje Hb, povezano s simptomatsko hipertenzijo, ki se je izboljšala s flebotomijo.

V primeru prevelikega odmerjanja pri bolnikih s PAH je zvišanja Hb in krvnega tlaka treba natančno spremljati ter poskrbeti za podporno oskrbo, kot je primerno (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Sotatercept se ne dializira med hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihipertenzivi, antihipertenzivi za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, oznaka ATC: C02KX06

Mehanizem delovanja

Sotatercept je zaviralec aktivinske signalizacije z visoko selektivnostjo za aktivin A, ki je dimeren glikoprotein iz naddružine ligandov transformirajočega rastnega faktorja- β (TGF- β). Aktivin A se veže na aktivinski receptor tipa IIA (ActRIIA), ki uravnava ključno signalizacijo za vnetje, proliferacijo celic, apoptozo in tkivno homeostazo.

Bolniki s PAH imajo zvišano koncentracijo aktivina A. Vezava aktivina na ActRIIA spodbuja proliferacijsko signalizacijo ob zmanjšanju antiproliferacijske signalizacije receptorja kostnega morfogogenetskega proteina tipa II (BMPRII). Neravnovesje v signalizaciji ActRIIA-BMPRII, ki je osnova PAH, izzove hiperproliferacijo žilnih celic, to pa povzroči patološko remodeliranje stene pljučnih arterij, zožitev arterijske svetline, povečanje pljučne žilne upornosti ter vodi v zvišanje pljučnega arterijskega tlaka in moteno delovanje desnega prekata.

Sotatercept je fuzijska beljakovina z rekombinantnim homodimernim aktivinskim receptorjem tipa IIA-Fc (ActRIIA-Fc). Deluje kot past za ligande in odstranjuje odvečni aktivin A in druge ligande ActRIIA ter tako zavira signalizacijo aktivina. Zaradi tega sotatercept obnovi ravnovesje med proliferacijsko (z ActRIIA/Smad2/3 posredovano) in antiproliferacijsko (z BMPRII/Smad1/5/8 posredovano) signalizacijo ter tako modulira žilno proliferacijo.

Farmakodinamični učinki

Klinična študija 2. faze (PULSAR) je ocenila pljučno žilno upornost (PVR – pulmonary vascular resistance) pri bolnikih s PAH po 24 tednih zdravljenja s sotaterceptom. Znižanje PVR od izhodišča je bilo značilno večje v skupinah z 0,7 mg/kg in 0,3 mg/kg sotatercepta v primerjavi s skupino s placebom. Za placebo prilagojena povprečna razlika po metodi najmanjših kvadratov od izhodišča je bila v skupini z 0,7 mg/kg sotatercepta $-269,4 \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$ (95 % IZ: $-365,8$; $-173,0$) in v skupini z 0,3 mg/kg sotatercepta $-151,1 \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$ (95 % IZ: $-249,6$; $-52,6$).

V modelih PAH pri podganah je analog sotatercepta zmanjšal izraženost proinflammatoryh označevalcev v steni pljučnih arterij, zmanjšal nabiranje levkocitov, zavrl proliferacijo endotelijskih in gladkih mišičnih celic ter spodbujal apoptozo v obolenem žilju. Te celične spremembe so bile povezane s tanjšimi žilnimi stenami, nazadovanjem remodeliranja arterij in desnega prekata ter izboljšano hemodinamiko.

Imunogenost

Protitelesa proti zdravilu (ADA – anti-drug antibodies) so ugotovili pri 27 % bolnikov v študiji STELLAR, pri 43 % bolnikov v študiji ZENITH in pri 40 % bolnikov v študiji HYPERION. Dokazov o vplivu protiteles proti zdravilu na farmakokinetiko, učinkovitost ali varnost niso opazili.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija STELLAR

Učinkovitost sotatercepta so ocenili pri odraslih bolnikih s PAH v ključni študiji STELLAR. STELLAR je bila dvojno slepa, s placebom nadzorovana, multicentrična študija z vzporednima skupinama. V študiji so 323 bolnikov s PAH (funkcijski razred II ali III po klasifikaciji SZO) v razmerju 1:1 randomizirali na sotatercept (začetni odmerek 0,3 mg/kg s povečanjem do ciljnega odmerka 0,7 mg/kg) ($n = 163$) ali placebo ($n = 160$), uporabljenima subkutano enkrat na 3 tedne. Pri bolnikih so s takšno terapevtsko razvrstitvijo nadaljevali med dolgotrajnim dvojno slepim obdobjem zdravljenja, ki je trajalo, dokler niso vsi bolniki zaključili 24. tedna.

Udeleženci v tej študiji so bili odrasli z mediano starostjo 48,0 leta (v razponu od 18 do 82 let), med katerimi je bilo 16,7 % udeležencev starih ≥ 65 let. Mediana telesna masa je bila 68,2 kg (v razponu od 38,0 do 141,3 kg), 89,2 % udeležencev je bilo belcev in 79,3 % jih ni bilo Latinoameričanov, 79,3 % je bilo žensk. Najpogostejše etiologije PAH so bile idiopatska PAH (58,5 %), dedna PAH (18,3 %) in PAH, povezana z boleznimi vezivnega tkiva (14,9 %), PAH, povezana z enostavno prirojeno srčno boleznijo s popravljenimi sistemsko-pljučnimi šanti (5 %), ali PAH, povzročena z zdravili ali toksini (3,4 %). Povprečni čas od diagnoze PAH do presejanja je bil 8,76 leta.

Večina udeležencev je prejela ali tritirno (61,3 %) ali dvotirno (34,7 %) osnovno zdravljenje PAH in več kot ena tretjina (39,9 %) je prejela infuzije prostaciklina. Delež udeležencev funkcijskega razreda II po klasifikaciji SZO je bil 48,6 % in delež udeležencev funkcijskega razreda III po klasifikaciji SZO 51,4 %. V študijo STELLAR niso bili vključeni bolniki, ki so imeli diagnosticirano PAH, povezano s HIV, PAH, povezano s portalno hipertenzijo, PAH, povezano s shistosomiazijo, ali PVOD.

Primarni opazovani dogodek je bila sprememba prehojene razdalje v šestminutnem testu hoje (6MWD – 6-Minute Walk Distance) od izhodišča do 24. tedna. V terapevtski skupini s sotaterceptom je bila mediana za placebo prilagojene spremembe 6MWD od izhodišča do 24. tedna 40,8 metra (95 % IZ: 27,5; 54,1; $p < 0,001$). Mediano za placebo prilagojene spremembe 6MWD po 24 tednih so ocenili tudi po podskupinah. Terapevtski učinek se je skladal med različnimi podskupinami, vključno

s spolom, diagnostično skupino PAH, izhodiščnim osnovnim zdravljenjem, izhodiščnim zdravljenjem z infuzijo prostaciklina, funkcijskim razredom po klasifikaciji SZO in izhodiščnim PVR.

Sekundarni opazovani dogodki so obsegali izboljšanje večkomponentnega izboljšanja (MCI – multicomponent improvement), PVR, N-terminalnega natriuretičnega peptida vrste pro-B (NT-proBNP), funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO, časa do smrti ali do prvega pojava dogodkov kliničnega poslabšanja.

MCI je bil vnaprej določen opazovani dogodek, merjen z deležem bolnikov, ki so po 24 tednih v primerjavi z izhodiščem izpolnili vsa tri naslednja merila: izboljšanje 6MWD (povečanje za ≥ 30 m), izboljšanje NT-proBNP (zmanjšanje NT proBNP za ≥ 30 % ali ohranjanje/doseganje koncentracije NT-proBNP < 300 ng/l) in izboljšanje funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO ali ohranitev funkcijskega razreda II po klasifikaciji SZO.

Napredovanje bolezni so merili s časom do smrti ali prvega pojava dogodkov kliničnega poslabšanja. Dogodki kliničnega poslabšanja so vključevali uvrstitev na čakalni seznam za presaditev pljuč in/ali srca zaradi poslabšanja, potrebo po uvedbi rešilnega zdravljenja z odobrenim osnovnim zdravilom za PAH ali potrebo po povečanju odmerka infundiranega prostaciklina za ≥ 10 %, potrebo po atrijski septostomiji, hospitalizacijo zaradi poslabšanja PAH (≥ 24 ur) ali poslabšanje PAH (poslabšanje funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO in skrajšanje 6MWD za ≥ 15 %, bodisi sočasno ali ob različnem času). Dogodke kliničnega poslabšanja in smrt so beležili, dokler ni zadnji bolnik opravil obiska 24. teden (podatki do zamejitve podatkov; mediano trajanje izpostavljenosti 33,6 tedna).

Po 24 tednih se je izboljšanje MCI pokazalo pri 38,9 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept, v primerjavi z 10,1 % prejemnikov placeba ($p < 0,001$). Mediana razlika PVR med skupino, ki je prejela sotatercept, in skupino, ki je prejela placebo, je bila $-234,6 \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$ (95 % IZ: $-288,4$; $-180,8$; $p < 0,001$). Mediana razlika NT-proBNP med skupino, ki je prejela sotatercept, in skupino, ki je prejela placebo, je bila $-441,6 \text{ pg/ml}$ (95 % IZ: $-573,5$; $-309,6$; $p < 0,001$). Funkcijski razred po klasifikaciji SZO se je v primerjavi z izhodiščem izboljšal pri 29 % prejemnikov sotatercepta in 13,8 % prejemnikov placeba ($p < 0,001$).

Zdravljenje s sotaterceptom je povzročilo 82 % zmanjšanje (HR 0,182, 95 % IZ: 0,075; 0,441; $p < 0,001$) pojavljanja smrti ali dogodkov kliničnega poslabšanja v primerjavi s placebom (glejte preglednico 4). Terapevtski učinek sotatercepta v primerjavi s placebom se je začel do 10. tedna in se je nadaljeval ves čas trajanja študije.

Preglednica 4: Smrt ali dogodki kliničnega poslabšanja v študiji STELLAR

	sotatercept (N = 163)	placebo (N = 160)
skupno število preiskovancev, ki so umrli ali so imeli vsaj en dogodek kliničnega poslabšanja, n (%)	7 (4,3)	29 (18,1)
ocena smrti ali prvega pojava dogodkov kliničnega poslabšanja,* n (%)		
smrt	2 (1,2)	6 (3,8)
uvrstitev na čakalni seznam za presaditev pljuč in/ali srca, povezana s poslabšanjem	1 (0,6)	1 (0,6)
potreba po atrijski septostomiji	0 (0,0)	0 (0,0)
hospitalizacija, specifično zaradi PAH (≥ 24 ur)	0 (0,0)	8 (5,0)
poslabšanje PAH†	4 (2,5)	15 (9,4)

* Preiskovanec ima lahko zabeleženo več kot eno oceno prvega dogodka kliničnega poslabšanja. Med udeleženci, ki so imeli za prvi dogodek kliničnega poslabšanja zabeleženo več kot eno oceno, sta bila 2 prejemnika placeba in nihče iz skupine, ki je prejela sotercept. Ta analiza ni vključila komponente "potreba po uvedbi rešilnega zdravljenja z odobrenim zdravilom za PAH ali potreba po povečanju odmerka infundiranega prostaciklina za 10 % ali več".

† Poslabšanje PAH je opredeljeno z obema naslednjima dogodkoma, ki se pojavita kadar koli, tudi če se začneta ob različnem času, v primerjavi z izhodiščem: (a) Poslabšanje funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO (z II v III, s III v IV, z II v IV itn.) ter (b) Zmanjšanje 6MWD za ≥ 15 % (potrjeno z dvema meritvama 6MWT v presledku vsaj 4 ure, a ne več kot en teden). N = število preiskovancev v celotnem naboru za analizo (FAS), n = število preiskovancev v kategoriji. Odstotki so izračunani kot $(n/N) \times 100$.

Študija ZENITH

Učinkovitost sotercepta so ocenili v študiji ZENITH pri odraslih bolnikih s PAH funkcijskega razreda III ali IV po klasifikaciji SZO z velikim tveganjem za smrt. Študija ZENITH je bila dvojno slepa, s placebom nadzorovana, multicentrična klinična študija z vzporednima skupinama. V študiji so 172 bolnikov v razmerju 1:1 randomizirali na sotercept (začetni odmerek 0,3 mg/kg s povečanjem do ciljnega odmerka 0,7 mg/kg) (n = 86) ali placebo (n = 86), uporabljenima subkutano enkrat na 3 tedne. Bolniki brez dogodka primarnega sestavljenega opazovanega dogodka so ostali v dvojno slepem, s placebom nadzorovanim obdobju zdravljenja, bolniki z dogodkom ≥ 24 -urne hospitalizacije zaradi poslabšanja PAH pa so lahko bili vključeni v odprto, dolgoročno spremljevalno (LTFU – long-term follow-up) študijo SOTERIA.

Udeleženci študije ZENITH so bili odrasli z mediano starostjo 57,5 leta (v razponu od 18 do 75 let), od katerih je bilo 29,1 % starih ≥ 65 let, 86,6 % udeležencev je bilo belcev in 87,8 % jih ni bilo Latinoameričanov, 76,7 % je bilo žensk. Raziskovane etiologije PAH so bile idiopatska PAH (50,0 %), PAH, povezana z boleznimi vezivnega tkiva (27,9 %), dedna PAH (10,5 %), z zdravili ali toksini povzročena PAH (6,4 %) in PAH, povezana s popravljenimi prirojenimi šanti (5,2 %). Povprečni čas od diagnoze PAH do presejanja je bil 7,68 let. Udeleženci so prejeli ali tritirno (72,1 %) ali dvotirno (27,9 %) osnovno zdravljenje PAH, 59,3 % pa je prejelo infuzijo prostaciklina. Delež udeležencev funkcijskega razreda III po klasifikaciji SZO je bil 74,4 % in delež udeležencev funkcijskega razreda IV po klasifikaciji SZO je bil 25,6 %. Oceno tveganja REVEAL Lite 2 < 9 je imelo 2,3 % udeležencev, oceno od 9 do 10 je imelo 67,4 % udeležencev in oceno ≥ 11 30,2 % udeležencev. V študijo ZENITH niso bili vključeni bolniki z diagnosticirano PAH, povezano s HIV, PAH, povezano s portalno hipertenzijo, PVOD ali pljučno kapilarno hemangiomatozo ali bolniki z očitnimi znaki kapilarne in/ali venske prizadetosti.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil čas do prvega dogodka smrti zaradi vseh vzrokov, presaditve pljuč ali ≥ 24 -urne hospitalizacije zaradi poslabšanja PAH. Zdravljenje s soterceptom je povzročilo 76 % zmanjšanje (HR: 0,24; 95 % IZ: 0,13; 0,43; $p < 0,0001$) pojava prvega dogodka primarnega sestavljenega opazovanega dogodka (glejte preglednico 5). Ob datumu zamejitve podatkov je imelo dogodek primarnega sestavljenega opazovanega dogodka manj udeležencev v terapevtski skupini s soterceptom (15 (17,4 %)) kot v skupini s placebom (47 (54,7 %)).

V skupini s placebom je bil mediani čas do prvega dogodka 9,6 meseca (95 % IZ: 6,2; 14,8). Kaplan-Meierjevi krivulji sta se začeli ločevati približno v 5. tednu ter sta se vse bolj razmikali do konca študije (glejte sliko 1). Terapevtski učinek se je skladal med različnimi podskupinami, vključno s starostjo, spolom, podskupino PAH (PAH, ki je povezana z boleznimi vezivnega tkiva, v primerjavi s PAH, ki ni povezana z boleznimi vezivnega tkiva), funkcijskim razredom po klasifikaciji SZO, izhodiščno dvotirnim v primerjavi s trotirnim osnovnim zdravljenjem, izhodiščnim zdravljenjem z infuzijo prostaciklina, izhodiščnim PVR in izhodiščno eGFR.

Preglednica 5: Komponente primarnega opazovanega dogodka v študiji ZENITH

	sotatercept (N = 86) n (%)	placebo (N = 86) n (%)	razmerje ogroženosti (95 % IZ) vrednost p^a
število (%) udeležencev z ≥ 1 primarnim dogodkom med študijo ZENITH ali po njej	15 (17,4)	47 (54,7)	0,24 (0,13; 0,43) < 0,0001
prvi dogodek sestavljenega primarnega opazovanega dogodka, po komponentah ^b			
smrt zaradi vseh vzrokov ^c	6 (7,0)	3 (3,5)	
presaditev pljuč	1 (1,2)	1 (1,2)	
≥ 24 -urna hospitalizacija zaradi poslabšanja PAH	8 (9,3)	43 (50,0)	
udeleženci s katerim koli dogodkom komponent sestavljenega dogodka ^d			
smrt zaradi vseh vzrokov ^{c,e}	7 (8,1)	13 (15,1)	
presaditev pljuč	1 (1,2)	6 (7,0)	
≥ 24 -urna hospitalizacija zaradi poslabšanja PAH	8 (9,3)	43 (50,0)	

^a Analiza primarnega sestavljenega opazovanega dogodka vključuje prvi pojav presojenega dogodka obolevnosti-umrljivosti do datuma zamejitve podatkov. Vključene so vse smrti pred zamejitvijo, ne glede na presojo in ne glede na to, ali so se pojavile med študijo ZENITH ali po njej.

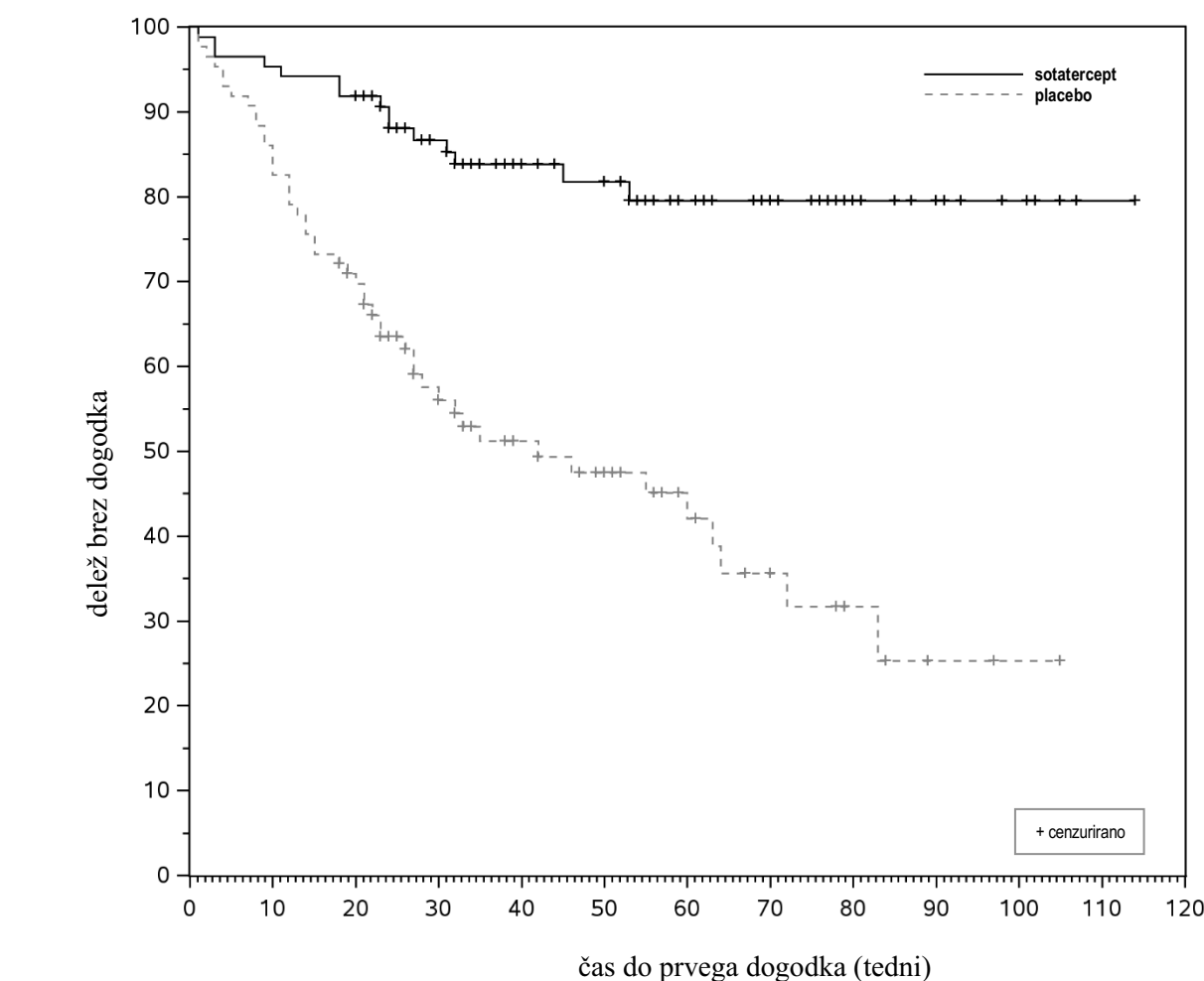
^b Udeleženci, ki so imeli > 1 komponento, so všteti le pri komponenti, ki se je pojavila prva.

^c Vključuje vse smrti do datuma zamejitve podatkov, razen tistih, ki so se pojavile po presaditvi pljuč ali vključitvi v študijo SOTERIA.

^d Prikazuje vsako komponento sestavljenega primarnega opazovanega dogodka kot samostojen izid. Udeleženec je vključen v več kot eno vrstico, če je bilo opaženih več dogodkov, ki so izpolnjevali opredelitev primarnega opazovanega dogodka.

^e Ustreza prvemu sekundarnemu opazovanemu dogodku v študiji ZENITH.

Slika 1: Kaplan-Meierjev prikaz časa do prvega dogodka smrti zaradi vseh vzrokov, presaditve pljuč ali ≥ 24 -urne hospitalizacije zaradi poslabšanja PAH v študiji ZENITH



n = število udeležencev, izpostavljenih tveganju

Na podlagi rezultata primarnega opazovanega dogodka je bila študija zaradi ugodne učinkovitosti pri vmesni analizi ustavljena. Primarna analiza prvega sekundarnega opazovanega dogodka v strategiji hierarhičnega testiranja, celokupnega preživetja (OS), je vključevala vse smrti do datuma zamejitve podatkov, razen tistih, ki so se pojavile po presaditvi pljuč ali vključitvi v dolgoročno spremljevalno študijo (glejte preglednico 5). Točkovna ocena razmerja ogroženosti za celokupno preživetje je bila v korist terapevtske skupine s sotaterceptom v primerjavi s skupino s placebom (HR: 0,42; 95 % IZ: 0,17; 1,07; $p = 0,0313$), vendar pri vmesni analizi meja statistične značilnosti ($p < 0,0021$) ni bila prekoračena.

Drugi sekundarni opazovani dogodki so vključevali izboljšanja preživetja brez presaditve, NT-proBNP, srednjega pljučnega arterijskega tlaka (PAP - pulmonary arterial pressure), PVR, 6MWD, minutnega volumna srca in funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO.

Točkovna ocena za preživetje brez presaditve je bila v korist terapevtske skupine s sotaterceptom v primerjavi s skupino s placebom (HR: 0,34; 95 % IZ: 0,15; 0,78). V 24. tednu je bila mediana razlika v zdravljenju v koncentracijah NT-proBNP med skupino s sotaterceptom in skupino s placebom -2339,1 pg/ml (95 % IZ: (-3378,7 do -1299,4)). Mediana razlika v zdravljenju v povprečnem PAP med skupino s sotaterceptom in skupino s placebom je bila -21,2 mmHg (95 % IZ: -27,8 do -14,6). Mediana razlika v zdravljenju v PVR med skupino s sotaterceptom in skupino s placebom je bila -339,6 dyn*s/cm⁵ (95 % IZ: -511,1 do -168,1). Mediana razlika v zdravljenju v 6MWD med skupino s sotaterceptom in skupino s placebom je bila 63,0 m (95 % IZ: 23,2 do 102,7). Mediana razlika v

zdravljenju v minutnem volumnu srca med skupino s sotaterceptom in skupino s placebom je bila 0,5 l/min (95 % IZ: -0,2 do 1,2). Izboljšanje funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO glede na izhodišče se je pojavilo pri 55,8 % prejemnikov sotatercepta v primerjavi z 27,9 % prejemnikov placeba.

Študija HYPERION

Učinkovitost sotatercepta pri odraslih bolnikih z novodiagnosticirano PAH (funkcijski razred II ali III po klasifikaciji SZO, diagnoza postavljena v 12 mesecih pred presejanjem) s srednjim do visokim tveganjem za napredovanje bolezni so ocenili v študiji HYPERION. Študija HYPERION je bila globalna, dvojno slepa, s placebom nadzorovana klinična študija, v kateri so 320 bolnikov v razmerju 1:1 randomizirali na sotatercept (začetni odmerek 0,3 mg/kg, ki se je povečal do ciljnega odmerka 0,7 mg/kg) (n = 160) ali na placebo (n = 160), uporabljenima subkutano enkrat na 3 tedne. Študijo HYPERION so predčasno ustavili na podlagi pozitivnih rezultatov vmesne analize študije ZENITH in pregleda vseh podatkov iz kliničnega programa za sotatercept.

Udeleženci v tej študiji so bili odrasli z mediano starostjo 60,0 let (v razponu od 18 do 88 let), od katerih je bilo 40,6 % starih ≥ 65 let, 86,3 % udeležencev je bilo belcev, 76,6 % jih ni bilo Latinoameričanov in 72,5 % je bilo žensk. Etiologije PAH, ki so jih raziskali, so bile idiopatska PAH (59,4 %), PAH, povezana z boleznimi vezivnega tkiva (30,3 %), dedna PAH (5,9 %), PAH, povzročena z zdravili ali toksini (2,5 %) in PAH, povezana z enostavno prirojeno srčno boleznijo s popravljenimi sistemsko-pljučnimi šanti (vsaj 1 leto po popravilu šanta (1,9 %)). Povprečni čas od diagnoze PAH je bil 0,7 leta. Vsi udeleženci so prejeli ali dvotirno (72,2 %) ali tritirno (27,8 %) osnovno zdravljenje PAH in 16,6 % jih je prejelo infuzije prostaciklina. V funkcijskem razredu II po klasifikaciji SZO je bil delež udeležencev 21,3 %, v funkcijskem razredu III po klasifikaciji SZO pa 78,8 %. Oceno tveganja REVEAL Lite 2 < 6 je imelo 20,6 % udeležencev, od 6 do 7 je imelo 50,9 % udeležencev in ≥ 8 pa 28,1 % udeležencev. Ocena tveganja COMPERA 2 je bila nizka pri 1,9 % udeležencev, srednja-nizka pri 64,1 % udeležencev, srednja-visoka pri 32,2 % udeležencev in visoka pri 1,6 % udeležencev. Pri 0,3 % udeležencev pa je ta ocena manjkala. V študijo HYPERION niso bile vključene osebe, ki so imele PAH, povezano s HIV, PAH, povezano s portalno hipertenzijo, PAH, povezano s shistosomiazijo, PVOD in pljučno kapilarno hemangiomatozo.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil čas do kliničnega poslabšanja (TTCW - time to clinical worsening), opredeljen kot čas do smrti ali prvega potrjenega dogodka obolevnosti. Dogodki, ki so sestavljali ta opazovani dogodek, so vključevali smrt zaradi vseh vzrokov, nenačrtovano, s poslabšanjem PAH povezano hospitalizacijo za ≥ 24 ur, atrijsko septostomijo, presaditev pljuč in poslabšanje 6MWD od izhodišča v kombinaciji z vsaj enim od naslednjega: poslabšanjem funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO, znaki/simptomi povečanega popuščanja desne strani srca, dodatkom novega osnovnega zdravljenja PAH ali prehodom na parenteralno uporabo.

V terapevtski skupini s sotaterceptom je bilo tveganje za prvi dogodek kliničnega poslabšanja za 76 % manjše kot v skupini s placebom (HR: 0,24, 95 % IZ: 0,14; 0,41, $p < 0,0001$) (glejte preglednico 6). Primarni opazovani dogodek je imelo v skupini s sotaterceptom manj udeležencev (17 (10,6 %)) kot v skupini s placebom (59 (36,9 %)).

V skupini s placebom je bil mediani čas do kliničnega poslabšanja 23,0 mesecev (95 % IZ: 17,3; ni doseženo). Kaplan-Meierjevi krivulji sta se ločili zgodaj; ločevanje se je začelo približno v 5. tednu in se je med preostankom študije povečevalo (glejte sliko 2). Učinek zdravljenja je bil skladen v vseh podskupinah: starost, spol, podskupina PAH (idiopatska PAH, PAH, ki je povezana z boleznimi vezivnega tkiva), dvotirno v primerjavi s tritirnim osnovnim zdravljenjem PAH, funkcijski razred po klasifikaciji SZO, zdravljenje z ali brez infuzij prostaciklina, PVR, eGFR, oceno REVEAL Lite 2 ter srednjo-nizko ali srednjo-visoko oceno tveganja COMPERA 2.

Preglednica 6: Komponente primarnega opazovanega dogodka v študiji HYPERION

	sotatercept (N = 160) n (%)	placebo (N = 160) n (%)	razmerje ogroženosti (95 % IZ) vrednost p
število (%) udeležencev z ≥ 1 primarnim dogodkom med študijo HYPERION ali po njej*	17 (10,6)	59 (36,9)	0,24 (0,14; 0,41) < 0,0001
prvi dogodek sestavljenega primarnega opazovanega dogodka po komponenti†			
smrt zaradi vseh vzrokov	7 (4,4)	5 (3,1)	
nenačrtovana, > 24-urna hospitalizacija, povezana s PAH	2 (1,3)	12 (7,5)	
atrijska septostomija	0	0	
presaditev pljuč	0	0	
poslabšanje obremenitvene zmogljivosti zaradi PAH	8 (5,0)	46 (28,8)	
udeleženci s katerim koli dogodkom komponent sestavljenega dogodka‡			
smrt zaradi vseh vzrokov	7 (4,4)	6 (3,8)	
nenačrtovana ≥ 24 -urna hospitalizacija, povezana s PAH	3 (1,9)	14 (8,8)	
atrijska septostomija	0	0	
presaditev pljuč	0	0	
poslabšanje obremenitvene zmogljivosti zaradi PAH§	8 (5,0)	46 (28,8)	

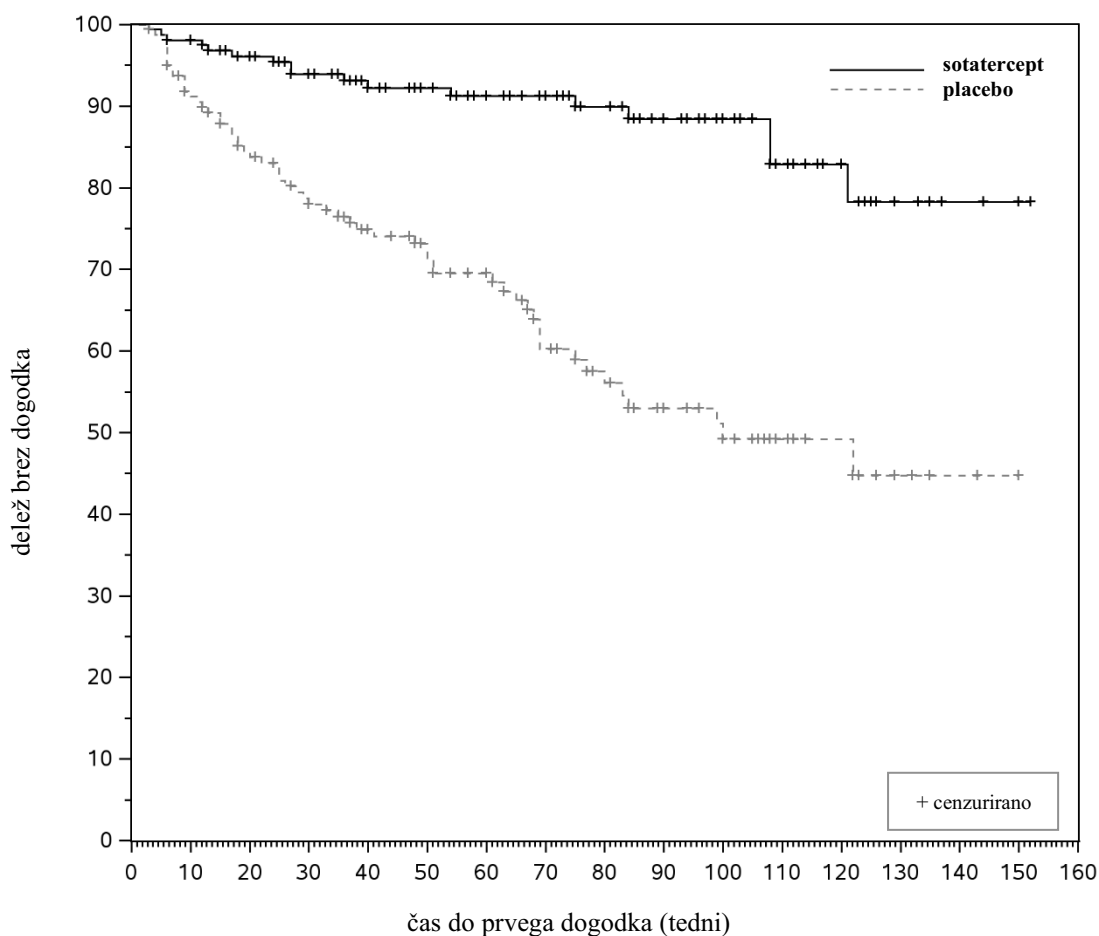
* Analiza primarnega sestavljenega opazovanega dogodka vključuje prvi pojav presojenega dogodka kliničnega poslabšanja. Vključene so vse smrti, ne glede na presojo in ne glede na to, ali so se zgodile med študijo HYPERION ali po njej, razen tistih, ki so se zgodile po vključitvi v študijo SOTERIA.

† Udeleženci z > 1 komponento so upoštevani le pri komponenti, ki se je pojavila prva. Udeleženci, pri katerih se je kot prvi dogodek pojavilo več komponent hkrati, se upoštevajo pri vsaki ustrezni prvi komponenti.

‡ Prikazuje vsako komponento sestavljenega primarnega opazovanega dogodka kot samostojen izid. Udeleženec je vključen v več kot eno vrstico, če je bilo opaženih več dogodkov, ki so izpolnjevali definicijo primarnega opazovanega dogodka.

§ Opredeljeno kot zmanjšanje 6MWD glede na povprečje presejanja na 2 zaporednih testih (morata biti v razmiku vsaj 4 ur) in vsaj 1 od naslednjega: poslabšanje funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO, znaki/simptomi povečanega popuščanja desne strani srca ali dodajanje/sprememba osnovnega zdravljenja PAH.

Slika 2: Kaplan-Meierjev prikaz časa do prvega dogodka kliničnega poslabšanja v študiji HYPERION



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

n = število udeležencev, izpostavljenih tveganju

Sekundarni opazovani dogodki so vključevali izboljšanja v večkomponentnem izboljšanju (MCI - multicomponent improvement), NT-proBNP, funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO in 6MWD.

Večkomponentno izboljšanje je bilo merjeno z deležem udeležencev, ki so v 24. tednu v primerjavi z izhodiščem dosegli vse od naslednjega: izboljšanje 6MWD (povečanje ≥ 30 m), izboljšanje NT-proBNP (zmanjšanje NT-proBNP ≥ 30 % ali ohranjanje/doseganje koncentracije NT-proBNP < 300 ng/l) in izboljšanje funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO ali ohranitev funkcijskega razreda II po klasifikaciji SZO. Za vsako komponento opredelitve MCI je bil opaženi delež udeležencev v skupini s sotaterceptom večji v primerjavi s skupino s placebom. Opaženi delež udeležencev, ki so izpolnili vsa tri merila MCI, je bil v skupini s sotaterceptom značilno večji (29,4 %) kot v skupini s placebom (14,6 %) ($p = 0,003$). V 24. tednu je bila mediana razlika zdravljenja v 6MWD med skupino s sotaterceptom in skupino s placebom 21,4 m (95 % IZ: 4,65; 38,24). Mediana razlika zdravljenja NT-proBNP med skupino s sotaterceptom in skupino s placebom je bila -308,6 pg/ml (95 % IZ: -434,84; -182,37). Funkcijski razred po klasifikaciji SZO se je od izhodišča izboljšal pri 55,2 % bolnikov v skupini s sotaterceptom, v skupini s placebom pa pri 38,9 %.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Winrevair za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih s PAH je bila v 2. in 3. fazi študij PULSAR, SPECTRA in STELLAR ob odmerku 0,7 mg/kg na 3 tedne geometrijska srednja vrednost (% koeficient variacije (KV %)) AUC v stanju dinamičnega ravnovesja 171,3 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ (34,2 %) in največja koncentracija (C_{max}) v stanju dinamičnega ravnovesja 9,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (30 %). AUC in C_{max} sotatercepta se povečujeta sorazmerno z odmerkom. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po približno 15 tednih zdravljenja. Razmerje kopičenja AUC sotatercepta je bilo približno 2,2. Izpostavljenost sotaterceptu pri udeležencih s PAH v 3. fazi študije ZENITH se je skladala z zgornjimi podatki.

Absorpcija

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize ima subkutana (s.c.) oblika absolutno biološko uporabnost približno 66 %. Največja koncentracija sotatercepta je dosežena ob medianem času do največje koncentracije zdravila (T_{max}), ki je približno 7 dni (v razponu od 2 do 8 dni) po večkratnem odmerjanju na 4 tedne.

Porazdelitev

Centralni volumen porazdelitve (KV %) sotatercepta je približno 3,6 l (24,7 %). Periferni volumen porazdelitve (KV %) je približno 1,7 l (73,3 %).

Biotransformacija

Sotatercept se katabolizira s splošnimi procesi razgradnje beljakovin.

Izločanje

Očistek sotatercepta je približno 0,18 l/dan. Geometrijska srednja vrednost terminalnega razpolovnega časa (KV %) je približno 21 dni (33,8 %).

Posebne populacije

Starost, spol in etnično poreklo

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki (FK) sotatercepta niso opazili glede na starost (od 18 do 81 let), spol ali etnično poreklo (82,9 % belcev, 3,1 % črncev, 7,1 % Azijcev in 6,9 % drugih).

Telesna masa

Očistek in centralni volumen porazdelitve sotatercepta se povečujeta z naraščajočo telesno maso. Priporočena shema odmerjanja glede na telesno maso zagotavlja dosledne izpostavljenosti sotaterceptu.

Okvara ledvic

Farmakokinetika sotatercepta je bila pri bolnikih s PAH in blago do zmerno okvaro ledvic (eGFR v razponu od 30 do 89 ml/min/1,73 m²) primerljiva kot pri tistih z normalnim delovanjem ledvic (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m²). Huda okvara ledvic (eGFR v razponu od 15 do 30 ml/min/1,73 m²; n = 3) ni imela vpliva na farmakokinetiko sotatercepta. Poleg tega je farmakokinetika sotatercepta primerljiva med bolniki s končno odpovedjo ledvic, ki ni povezana s PAH (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²), in bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Sotatercept se ne dializira

med hemodializo. Podatkov o uporabi sotatercepta pri bolnikih s PAH in hudo okvaro ledvic ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je malo.

Okvara jeter

Sotatercept ni raziskan pri bolnikih s PAH in okvaro jeter (razvrstitev od A do C po Child-Pughu). Ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na presnovo sotatercepta, ker se ta presnavlja s celičnim katabolizmom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

S sotaterceptom niso izvedli študij karcinogenosti ali mutagenosti.

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

Najdaljše študije toksičnosti med subkutano uporabo so trajale pri podganah 3 mesece in pri opicah 9 mesecev. Pri podganah so neželeni učinki vključevali degeneracijo eferentnih duktusov/degeneracijo mod, kongestijo/nekrozo nadledvične žleze ter membranoproliferativni glomerulonefritis in tubulointersticijski nefritis v ledvicah. Ledvične spremembe po 1-mesečnem obdobju okrevanja niso bile reverzibilne. Pri opicah so neželeni učinki vključevali povečanje intersticijskega matriksa na kortikomedularnem stiku, zmanjšanje glomerulnih klobčičev, glomerulonefritis in tubulointersticijski nefritis v ledvicah. Pri opicah so ledvične spremembe delno minile po 3-mesečnem obdobju okrevanja. Ob ravni brez opaženega neželenega učinka (NOAEL – no observed adverse effect level) je bila izpostavljenost sotaterceptu pri podganah in opicah ≤ 2 -krat tolikšna kot klinična izpostavljenost med uporabo največjega priporočenega odmerka pri človeku (MRHD – maximum recommended human dose). Druge ugotovitve ob mejni klinični izpostavljenosti pri opicah so vključevale vnetne infiltrate v jetih, limfatično izčrpanje v vranici in vnetne infiltrate v horoidnem pletžu.

Reprodukcijska toksičnost

V študiji plodnosti samic se je estrusni cikel podaljšal, deleži brejosti so se zmanjšali, več je bilo pred- in poimplantacijskih izgub in velikost živega legla se je zmanjšala. Ob NOAEL za opazovane dogodke plodnosti samic je bila izpostavljenost sotaterceptu 2-krat tolikšna kot klinična AUC med uporabo MRHD.

Pri samcih so ugotovili nereverzibilne histološke spremembe v eferentnih duktusih, modih in obmodkih. Histomorfološke spremembe v podganjih modih so se ujemale z zmanjšanjem indeksa plodnosti, ki se je popravil med 13-tedenskim obdobjem brez zdravlila. NOAEL za histološke spremembe testisov ni ugotovljen, NOAEL za funkcionalne spremembe moške plodnosti pa je povezan s sistemsko izpostavljenostjo, ki je 2-krat tolikšna, kot je klinična izpostavljenost med uporabo MRHD.

V študijah embrio-fetalne razvojne toksičnosti so učinki pri podganah in kuncih vključevali zmanjšanje števila živih plodov in zmanjšanje telesne mase plodov, zapoznelo osifikacijo, povečanje resorpcij in poimplantacijskih izgub. Samo pri podganah so se pojavile tudi spremembe okostja (večje število nadštevilnih reber in spremembe v številu prsnih oziroma ledvenih vretenc). Ob NOAEL pri podganah in kuncih je bila izpostavljenost sotaterceptu pri podganah 2-krat tolikšna in pri kuncih 0,4-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost med uporabo MRHD.

V študiji pre- in postnatalnega razvoja pri podganah niso opazili s sotaterceptom povezanih neželenih učinkov pri mladičih prve generacije (F1) samic, pri katerih je bila ocenjena izpostavljenost med brejostjo do 2-krat tolikšna kot med uporabo MRHD. Pri mladičih F1 samic, ki so učinkovino prejemale med laktacijo, je zmanjšanje telesne mase mladičev koreliralo z zapoznelim spolnim dozorevanjem. NOAEL za učinek na rast in dozorevanje mladičev je povezana s sistemsko izpostavljenostjo, ki je 0,6-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost med uporabo MRHD.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

prašek

citronska kislina monohidrat (E330)
natrijev citrat (E331)
polisorbat 80 (E433)
saharoza

vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

4 leta

Po rekonstituciji

Biokemična in biofizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 4 ure na temperaturi 30 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji oziroma ne več kot 4 ure po rekonstituciji.

Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Winrevair 45 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Viala iz stekla tipa I s kapaciteto 2 ml, zaprta z brombutilnim gumijastim zamaškom s polimerno prevleko in aluminijasto zaporko ter polipropilenskim snemnim pokrovčkom limetine barve. Ena viala vsebuje 45 mg sotatercepta.

Napolnjena injekcijska brizga (vložek iz stekla tipa I, zaprt z brombutilnim gumijastim zamaškom) z 1 ml vehikla.

Winrevair 60 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Viala iz stekla tipa I s kapaciteto 2 ml, zaprta z brombutilnim gumijastim zamaškom s polimerno prevleko in aluminijasto zaporko ter polipropilenskim snemnim pokrovčkom bordo barve. Ena viala vsebuje 60 mg sotatercepta.

Napolnjena injekcijska brizga (vložek iz stekla tipa I, zaprt z brombutilnim gumijastim zamaškom) z 1,3 ml vehikla.

Zdravilo Winrevair prašek in vehikel za raztopino za injiciranje je na voljo v naslednjih velikostih pakiranj:

- kompleti, ki vsebujejo 1 vialo s 45 mg praška, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z 1,0 ml vehikla, 1 odmerno brizgo z graduacijo 0,1 ml, 1 nastavka za vialo (13 mm), 1 iglo za injiciranje in 4 alkoholne zložence,
- kompleti, ki vsebujejo 2 viali po 45 mg praška, 2 napolnjeni injekcijski brizgi po 1,0 ml vehikla, 1 odmerno brizgo z graduacijo 0,1 ml, 2 nastavka za vialo (13 mm), 1 iglo za injiciranje in 8 alkoholnih zložencev,
- kompleti, ki vsebujejo 1 vialo s 60 mg praška, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z 1,3 ml vehikla, 1 odmerno brizgo z graduacijo 0,1 ml, 1 nastavka za vialo (13 mm), 1 iglo za injiciranje in 4 alkoholne zložence,
- kompleti, ki vsebujejo 2 viali po 60 mg praška, 2 napolnjeni injekcijski brizgi po 1,3 ml vehikla, 1 odmerno brizgo z graduacijo 0,1 ml, 2 nastavka za vialo (13 mm), 1 iglo za injiciranje in 8 alkoholnih zložencev.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Izbira pravilnega kompleta

Če je zaradi bolnikove telesne mase treba uporabiti dve 45-mg ali dve 60-mg viali, je treba namesto dveh kompletov z 1 vialo uporabiti komplet z 2 vialama, da se izognete potrebi po več injiciranjih (glejte poglavje 6.5).

Navodila za rekonstitucijo in dajanje zdravila

Zdravilo Winrevair prašek in vehikel za raztopino za injiciranje je treba pred uporabo rekonstituirati in ga dati v enkratni injekciji glede na bolnikovo telesno maso (glejte poglavje 4.2).

Za podrobna navodila, ki korak za korakom pojasnjujejo pripravo in dajanje zdravila, glejte priloženo knjižico Navodila za uporabo, ki je na voljo v kompletu. Spodaj je podan pregled navodil za rekonstitucijo in uporabo.

Rekonstitucija

- Komplet vzemite iz hladilnika in počakajte 15 minut, da napolnjena injekcijska brizga/brizge in

- zdravilo pred pripravo dosežejo sobno temperaturo.
- Vialo preverite, da se prepričate, da zdravilu ni potekel rok uporabnosti. Prašek mora biti bele do skoraj bele barve in je lahko videti kot cela ali razlomljena pogača.
 - Pokrovček odstranite z vialo s praškom in gumijasti zamašek vialo obrišite z alkoholnim zložencem.
 - Nastavek za vialo namestite na vialo.
 - Napolnjeno injekcijsko brizgo preglejte glede poškodb in puščanja, preglejte tudi sterilno vodo v brizgi in se prepričajte, da ne vsebuje vidnih delcev.
 - Pokrovček napolnjene injekcijske brizge odlomite in brizgo namestite na nastavek za vialo.
 - Vso sterilno vodo vbrizgajte iz nameščene brizge v vialo s praškom:
 - Napolnjena injekcijska brizga, ki je priložena 45-mg viali, vsebuje 1,0 ml sterilne vode.
 - Napolnjena injekcijska brizga, ki je priložena 60-mg viali, vsebuje 1,3 ml sterilne vode.
 Po rekonstituciji lahko 45-mg viala zagotovi le odmerek do 0,9 ml zdravila in 60-mg viala le odmerek do 1,2 ml zdravila. Končna koncentracija po rekonstituciji je 50 mg/ml.
 - Vialo nežno vrtite, da boste rekonstituirali zdravilo. Ne stresajte in ne mešajte s silo.
 - Vialo pustite stati do 3 minute, da mehurčki izginejo.
 - Rekonstituirano raztopino preglejte. Če je rekonstituirana raztopina pravilno premešana, mora biti bistra do opalescentna in brezbarvna do rahlo rjavkastorumena in ne sme vsebovati grudic ali praška.
 - Brizgo odvijte z nastavka za vialo in izpraznjeno brizgo zavržite.
 - Če je predpisan komplet z 2 vialama, ponovite korake v tem razdelku, da boste pripravili še drugo vialo.
 - Rekonstituirano raztopino uporabite čim prej in ne več kot 4 ure po rekonstituciji.

Priprava odmerne brizge

- Pred pripravo odmerne brizge preglejte rekonstituirano raztopino. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do opalescentna in brezbarvna do rahlo rjavkastorumena in ne sme vsebovati grudic ali praška.
- Nastavek za vialo obrišite z alkoholnim zložencem.
- Odmerno brizgo vzemite iz njene ovojnine in jo namestite na nastavek za vialo.
- Brizgo in vialo obrnite navzdol in izlecite ustrezen volumen za injiciranje na podlagi bolnikove telesne mase.
 - Če količina odmerka zahteva uporabo dveh vial, izlecite celotno vsebino prve vial in počasi prenesite celotno vsebino v drugo vialo, da boste zagotovili točnost odmerka.
 - Brizgo in vialo obrnite navzdol in izlecite potrebno količino zdravila.
- Če je treba, bat potisnite navznoter, da boste odstranili odvečno zdravilo ali zrak iz brizge.
- Brizgo odstranite z nastavka za vialo in nanjo namestite iglo.

Dajanje zdravila

Zdravilo Winrevair je treba dati v eni subkutani injekciji.

- Izberite mesto injiciranja na trebuhu (vsaj 5 cm stran od popka), zgornjem delu stegna ali nadlakti in izbrano mesto obrišite z alkoholnim zložencem. Za vsako injiciranje izberite novo mesto injiciranja, ki ne sme biti zabrazgotinjeno, občutljivo ali podpluto.
 - Če bo zdravilo injiciral bolnik ali negovalec, ga usposobite le za injiciranje v trebuh ali zgornji del stegna (glejte knjižico "Navodila za uporabo").
- Subkutano injicirajte.
- Izpraznjeno brizgo zavržite. Brizge ne uporabite ponovno.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Za navodila o sledljivosti bioloških zdravil glejte poglavje 4.4.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. avgust 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Winrevair 45 mg prašek za raztopino za injiciranje

Winrevair 60 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Winrevair 45 mg prašek za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 45 mg sotatercepta. Po rekonstituciji vsebuje en mililiter raztopine 50 mg sotatercepta.

Winrevair 60 mg prašek za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 60 mg sotatercepta. Po rekonstituciji vsebuje en mililiter raztopine 50 mg sotatercepta.

Sotatercept je rekombinantna homodimerna fuzijska beljakovina, sestavljena iz zunajcelične domene človeškega aktivinskega receptorja tipa IIA (ActRIIA), vezane na domeno Fc človeškega IgG1, pridobljena s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo)

bel do skoraj bel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Winrevair je v kombinaciji z drugimi zdravili za pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH) indicirano za zdravljenje PAH pri odraslih bolnikih funkcijskega razreda II, III in IV po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Winrevair mora uvesti in nadzorovati le zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem PAH.

Odmerjanje

Zdravilo Winrevair se daje enkrat na 3 tedne v enkratni subkutani injekciji in glede na bolnikovo telesno maso.

Priporočeni začetni odmerek

Pred prvim odmerkom je treba določiti vrednost hemoglobina (Hb) in število trombocitov (glejte poglavje 4.4). Uvajanje zdravljenja je kontraindicirano, če je število trombocitov stalno $< 50 \times 10^9/l$ (glejte poglavje 4.3).

Zdravljenje se začne z enkratnim odmerkom 0,3 mg/kg (glejte preglednico 1).

Preglednica 1: Injekcijski volumen za odmerek 0,3 mg/kg

razpon bolnikove telesne mase (kg)	injekcijski volumen (ml)*	vrsta pakiranja
30,0 – 40,8	0,2	pakiranje vsebuje 1 vialo s 45 mg
40,9 – 57,4	0,3	
57,5 – 74,1	0,4	
74,2 – 90,8	0,5	
90,9 – 107,4	0,6	
107,5 – 124,1	0,7	
124,2 – 140,8	0,8	
140,9 – 157,4	0,9	pakiranje vsebuje 1 vialo s 60 mg
157,5 – 174,1	1,0	
174,2 – 180,0	1,1	

*Rekonstituirana raztopina ima koncentracijo 50 mg/ml (glejte poglavje 6.6).

Priporočeni ciljni odmerek

Tri tedne po enkratnem začetnem odmerku 0,3 mg/kg je treba odmerek povečati na priporočeni ciljni odmerek 0,7 mg/kg. Pred povečanjem je treba preveriti, da ima bolnik sprejemljivo vrednost Hb in število trombocitov (glejte poglavje 4.2 "*Prilagoditve odmerka zaradi zvišanja hemoglobina ali zmanjšanja števila trombocitov*"). Zdravljenje je treba nadaljevati z 0,7 mg/kg na 3 tedne, razen če je potrebna prilagoditev odmerka.

Preglednica 2: Injekcijski volumen za odmerek 0,7 mg/kg

razpon bolnikove telesne mase (kg)	injekcijski volumen (ml)*	vrsta pakiranja
30,0 – 31,7	0,4	pakiranje vsebuje 1 vialo s 45 mg
31,8 – 38,9	0,5	
39,0 – 46,0	0,6	
46,1 – 53,2	0,7	
53,3 – 60,3	0,8	
60,4 – 67,4	0,9	
67,5 – 74,6	1,0	pakiranje vsebuje 1 vialo s 60 mg
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	pakiranje vsebuje 2 viali po 45 mg
96,1 – 103,2	1,4	
103,3 – 110,3	1,5	
110,4 – 117,4	1,6	
117,5 – 124,6	1,7	
124,7 – 131,7	1,8	
131,8 – 138,9	1,9	pakiranje vsebuje 2 viali po 60 mg
139,0 – 146,0	2,0	
146,1 – 153,2	2,1	
153,3 – 160,3	2,2	
160,4 – 167,4	2,3	
167,5 ali več	2,4	

*Rekonstituirana raztopina ima koncentracijo 50 mg/ml (glejte poglavje 6.6).

Prilagoditve odmerka zaradi zvišanja hemoglobina ali zmanjšanja števila trombocitov

Vrednost Hb in število trombocitov je treba spremljati prvih 5 odmerkov ali dlje, če so vrednosti nestabilne. Pozneje je treba vrednost Hb in število trombocitov preverjati na 3 do 6 mesecev in odmerek prilagoditi, če je potrebno (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zdravljenje je treba odložiti za 3 tedne (tj. zamik za en odmerek), če se pojavi kaj od naslednjega:

- Hb se zviša za $> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) od prejšnjega odmerka in je nad zgornjo normalno mejo (ZNM),
- Hb se zviša za $> 2,48$ mmol/l (4 g/dl) od izhodišča,
- Hb se zviša za $> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) nad ZNM,
- število trombocitov se zmanjša na $< 50 \times 10^9/l$.

Vrednost Hb in število trombocitov je treba znova določiti pred ponovno uvedbo zdravljenja.

Če je zdravljenje odloženo za > 9 tednov, ga je treba znova začeti z odmerkom 0,3 mg/kg, potem pa, po preverjanju sprejemljivih vrednosti Hb in števila trombocitov, odmerek povečati na 0,7 mg/kg.

Če je zdravljenje odloženo za > 9 tednov zaradi tega, ker je število trombocitov stalno $< 50 \times 10^9/l$, mora zdravnik pred ponovno uvedbo zdravljenja znova pretehtati koristi in tveganja za bolnika.

Izpuščeni odmerek

V primeru izpuščenega odmerka je odmerek treba dati čim prej. Če izpuščeni odmerek ni uporabljen v 3 dneh po predvidenem datumu, prilagodite časovni raspored tako, da boste ohranili 3-tedenski interval uporabe.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih (≥ 65 let) prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka glede na okvaro ledvic ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Podatkov o uporabi sotatercepta pri bolnikih s PAH in hudo okvaro ledvic (ocenjena hitrost glomerulne filtracije (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m²) je malo.

Okvara jeter

Prilagoditev odmerka glede na okvaro jeter ni potrebna (razvrstitev od A do C po Child-Pughu). Sotatercept ni raziskan pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Winrevair pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Winrevair je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo ga je treba rekonstituirati. Rekonstituirano zdravilo je bistra do opalescentna in brezbarvna do rahlo rjavkastorumenasta raztopina.

Zdravilo Winrevair je treba dati s subkutano injekcijo v trebuh (vsaj 5 cm stran od popka), nadlaket ali zgornji del stegna. Ne sme se ga injicirati na mesta, ki so zabrazgotinjena, občutljiva ali podpluta. Istega mesta injiciranja se ne sme uporabiti za dve zaporedni injekciji.

Za navodila o pravilni pripravi in uporabi zdravila Winrevair glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pri bolnikih, ki imajo pred uvedbo zdravljenja število trombocitov stalno < 50 x 10⁹/l.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Eritrocitoza

Med zdravljenjem s sotaterceptom so pri bolnikih opazili zvišanje Hb. Huda eritrocitoza lahko poveča tveganje za tromboembolične dogodke in sindrom hiperviskoznosti. Pri bolnikih z eritrocitozo, ki imajo povečano tveganje za tromboembolične dogodke, je potrebna previdnost. Hb je treba spremljati pred vsakim odmerkom prvih 5 odmerkov ali dlje, če so vrednosti nestabilne, pozneje pa na 3 do 6 mesecev za ugotavljanje, ali so potrebne prilagoditve odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Huda trombocitopenija

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli sotatercept, so opazili zmanjšano število trombocitov, vključno s hudo trombocitopenijo (število trombocitov < 50 x 10⁹/l). O trombocitopeniji so poročali pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli tudi infuzijo prostaciklina (7,7 % do 24,5 %), v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli infuzije prostaciklina (0,0 % do 3,7 %) (glejte poglavje 4.8). Huda trombocitopenija lahko poveča tveganje za krvavitve. Število trombocitov je treba spremljati pred vsakim odmerkom prvih 5 odmerkov ali dlje, če so vrednosti nestabilne, pozneje pa na 3 do 6 mesecev za ugotavljanje, ali so potrebne prilagoditve odmerka (glejte poglavje 4.2).

Resne krvavitve

V kliničnih študijah so resne krvavitve (vključno s krvavitvami v prebavilih in intrakranialnimi krvavitvami) med zdravljenjem s sotaterceptom opažali pri 4,3 % do 7,0 % bolnikov (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z resnimi krvavitvami je bila večja verjetnost, da so prejeli prostaciklinsko osnovno zdravljenje in/ali antitrombotična zdravila, da so imeli majhno število trombocitov oziroma so bili stari 65 let ali več. Bolnike je treba opozoriti glede znakov in simptomov izgube krvi. Zdravnik mora krvavitve oceniti in jih ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi resna krvavitev, se sotatercepta ne sme uporabljati.

Omejitve kliničnih podatkov

V klinične študije niso bile vključene osebe, ki so imele PAH, povezano z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV), portalno hipertenzijo, shistosomiozo ali venookluzivno boleznijo pljuč (PVO – pulmonary veno occlusive disease).

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje 0,20 mg polisorbata 80 v mililitru rekonstituirane raztopine. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Priporočljivo je, da ženske v rodni dobi pred začetkom zdravljenja opravijo test nosečnosti. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku (če se zdravljenje preneha) uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Podatkov o uporabi sotatercepta pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (večje poimplantacijske izgube, zmanjšanje telesne mase plodov in zapoznelo osifikacijo) (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Winrevair ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se sotatercept/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti.

Ženska naj ne doji med zdravljenjem in še 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila.

Plodnost

Na podlagi izsledkov pri živalih lahko sotatercept prizadene plodnost žensk in moških (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Sotatercept nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali ali v študiji STELLAR, v študiji ZENITH ali v študiji HYPERION (največja pogostnost med študijami), so bili epistaksa (45,3 %), glavobol (26,7 %), teleangiektazije (26,3 %), driska (25,6 %), zvišan hemoglobin (15,1 %), trombocitopenija (15,1 %), omotica (14,7 %), bolečine v hrbtu (14 %), izpuščaj (12,3 %), krvavitev iz prebavnega trakta (11,6 %) in krvavitev dlesni (10,5 %).

Resni neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali, so bili trombocitopenija (< 1,2 %), epistaksa (< 1,2 %) in omotica (< 1,2 %).

Najpogostejša neželena učinka, ki sta povzročila prenehanje uporabe zdravila, sta bila epistaksa in teleangiektazije.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnost sotatercepta so ocenili v s placebom nadzorovanimi študijami 3. faze STELLAR, ZENITH in HYPERION. V študijo STELLAR je bilo vključenih 163 bolnikov s PAH, zdravljenih s sotaterceptom, v študijo ZENITH 86 bolnikov s PAH, zdravljenih s sotaterceptom in v študijo HYPERION 160 bolnikov s PAH, zdravljenih s sotaterceptom (glejte poglavje 5.1). Mediano trajanje zdravljenja s sotaterceptom v študiji STELLAR je bilo 313 dni, v študiji ZENITH 434,5 dni, v študiji HYPERION pa 442,5 dni.

Preglednica 3 prikazuje neželene učinke, o katerih so poročali pri uporabi sotatercepta v kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom, in pri spremljanju v obdobju trženja. Ti so navedeni po MedDRA organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov v obdobju trženja).

Preglednica 3: Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Okužbe in infestacije	pogosti	okužba urinarnega trakta
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	trombocitopenija ^{1,2} zvišan hemoglobin ¹
Bolezni živčevja	zelo pogosti	omotica glavobol
Srčne bolezni	neznana pogostnost	perikardialni izliv ¹
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	epistaksa
	občasni	pljučni spoj ³
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska krvavitev dlesni ⁴ krvavitev iz prebavnega trakta ^{4,5}
	pogosti	arterio-venske malformacije v kolonu
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	teleangiiektazije ¹ izpuščaj
	pogosti	eritem hipopigmentacija kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	bolečine v hrbtu ⁴
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	pruritus na mestu injiciranja
Preiskave	pogosti	zvišan krvni tlak ^{1,6}

¹ Glejte opis izbranih neželenih učinkov.

² Vključuje "trombocitopenijo" in "zmanjšano število trombocitov".

³ Glejte "Podatki o dolgoročni varnosti".

⁴ Kategorija pogostnosti je na podlagi študije ZENITH.

⁵ Vključuje "gastrointestinalna krvavitev", "krvavitev iz zgornjega prebavnega trakta", "hematemezo", "krvavitev iz spodnjega prebavnega trakta", "hematohezijo", "krvavitev iz rektuma", "meleno" in "hemoragični gastritis".

⁶ Vključuje "hipertenzijo", "zvišan diastolični krvni tlak" in "zvišan krvni tlak".

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišan hemoglobin

V študiji STELLAR so o zvišanem Hb ("zvišan hemoglobin" in "policitemija") poročali pri 8,6 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Na podlagi laboratorijskih podatkov so se zmerne zvišanja Hb (> 1,24 mmol/l (2 g/dl) nad ZNM) pojavila pri 15,3 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept.

V študiji ZENITH so o zvišanem Hb poročali pri 15,1 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Na podlagi laboratorijskih podatkov so se zmerne zvišanja Hb pojavila pri 7,1 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept.

V študiji HYPERION so o zvišanem Hb poročali pri 11,3 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Na podlagi laboratorijskih podatkov so se zmerne zvišanja Hb pojavila pri 5,7 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept.

Zvišanja Hb so obvladovali s prilagoditvami odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Trombocitopenija

V študiji STELLAR so o trombocitopeniji ("trombocitopenija" in "zmanjšano število trombocitov") poročali pri 10,4 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Hudo zmanjšanje števila trombocitov na < 50 x 10⁹/l se je pojavilo pri 3,1 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. O trombocitopeniji so poročali pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli tudi infuzijo prostaciklina (21,5 %), v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli infuzije prostaciklina (3,1 %).

V študiji ZENITH so o trombocitopeniji poročali pri 15,1 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Hudo zmanjšanje števila trombocitov na $< 50 \times 10^9/l$ se je pojavilo pri 6,0 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. O trombocitopeniji so poročali samo pri bolnikih, ki so prejeli tudi infuzijo prostaciklina (24,5 %).

V študiji HYPERION so o trombocitopeniji poročali pri 4,4 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Pri bolnikih, ki so prejeli sotatercept, ni prišlo do hudega zmanjšanja števila trombocitov na $< 50 \times 10^9/l$. O trombocitopeniji so pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli tudi infuzijo prostaciklina (7,7 %) v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli infuzije prostaciklina (3,7 %).

Trombocitopenijo so obvladovali s prilagoditvami odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Teleangiektazije

V študiji STELLAR so teleangiektazije opazili pri 16,6 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Mediani čas do pojava je bil 18,6 tedna. V skupini s sotaterceptom je zaradi teleangiektazij zdravljenje prenehalo 1 % bolnikov.

V študiji ZENITH so teleangiektazije opazili pri 25,6 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Mediani čas do pojava je bil 12,8 tedna. V skupini s sotaterceptom zaradi teleangiektazij ni bilo ukinitve zdravljenja.

V študiji HYPERION so teleangiektazije opazili pri 26,3 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Mediani čas do pojava je bil 19,6 tedna. V skupini s sotaterceptom je zaradi teleangiektazij zdravljenje prenehalo 0,6 % bolnikov.

Zvišan krvni tlak

V študiji STELLAR so o zvišanem krvnem tlaku poročali pri 4,3 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Pri prejemnikih sotatercepta se je do 24. tedna povprečni sistolični krvni tlak od izhodišča zvišal za 2,2 mmHg, diastolični krvni tlak pa za 4,9 mmHg.

V študiji ZENITH so o zvišanem krvnem tlaku poročali pri 2,3 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Pri prejemnikih sotatercepta se je povprečni sistolični krvni tlak od izhodišča do 24. tedna zvišal za 3,1 mmHg, diastolični krvni tlak pa za 5,1 mmHg.

V študiji HYPERION so o zvišanem krvnem tlaku poročali pri 6,9 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept. Pri prejemnikih sotatercepta se je povprečni sistolični krvni tlak od izhodišča do 24. tedna zvišal za 3,6 mmHg, diastolični krvni tlak pa za 4,5 mmHg.

Perikardialni izliv

Pri bolnikih, zdravljenih s sotaterceptom, so poročali o primerih novega pojava ali poslabšanja perikardialnih izlivov (vključno s tamponado srca) kljub izboljšani ali stabilni hemodinamiki PAH. O večini primerov so poročali pri bolnikih s PAH, ki je bila povezana z boleznijo vezivnega tkiva, z že obstoječim perikardialnim izlivom ali obojim, večina je prejela tudi analoge prostaciklina.

Starejši bolniki

Z izjemo krvavitev (združena skupina klinično pomembnih neželenih dogodkov) med podskupinama < 65 let in ≥ 65 let ni bilo razlik v varnosti.

V študiji STELLAR so se krvavitve pojavile pogosteje v podskupini starejših prejemnikov sotatercepta (v 52 %) v primerjavi s pojavom krvavitev v podskupini prejemnikov v starosti < 65 let (v 31,9 %), vendar ni bilo pri nobeni specifični krvavitvi opaznega neravnovesja med starostnima skupinama. Med prejemniki sotatercepta so se resne krvavitve pojavile pri 3,6 % bolnikov v starosti < 65 let in pri 8,0 % bolnikov v starosti ≥ 65 let.

V študiji ZENITH so se krvavitve pojavile pogosteje v podskupini starejših prejemnikov sotatercepta (v 73,3 %) v primerjavi s pojavom krvavitev v podskupini prejemnikov v starosti < 65 let (v 60,7 %).

Med prejemniki sotatercepta so se resne krvavitve pojavile pri 3,6 % bolnikov v starosti < 65 let in pri 13,3 % bolnikov v starosti ≥ 65 let.

V študiji HYPERION so se krvavitve pogosteje pojavile v podskupini starejših prejemnikov sotatercepta (55,9 % v primerjavi z 38 % pri bolnikih v starosti < 65 let). Resne krvavitve so se pojavile pri 2,2 % bolnikov v starosti < 65 let in pri 13,2 % bolnikov v starosti ≥ 65 let, ki so prejeli sotatercept.

Podatki o dolgoročni varnosti

Združeni podatki o dolgoročni varnosti so na voljo za 431 bolnikov, ki so sodelovali v kliničnih študijah 2. in 3. faze (PULSAR, SPECTRA in STELLAR). Večina teh bolnikov je nadaljevala s študijo SOTERIA, še trajajočo odprto študijo spremljanja dolgoročne varnosti in učinkovitosti sotatercepta. Povprečno trajanje izpostavljenosti je bilo 173 tednov, z največjo izpostavljenostjo 355 tednov. Varnostni profil je bil na splošno podoben tistemu, ki so ga opažali v ključni študiji STELLAR. Pri udeležencih, pri katerih je kljub izboljšani hemodinamiki PAH prišlo do poslabšanja hipoksemije, so poročali o desno-levem pljučnem spoju.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

V študiji 1. faze pri zdravih prostovoljcih se je pri enem udeležencu, ki je prejel odmerek 1 mg/kg sotatercepta, pojavilo zvišanje Hb, povezano s simptomatsko hipertenzijo, ki se je izboljšala s flebotomijo.

V primeru prevelikega odmerjanja pri bolnikih s PAH je zvišanja Hb in krvnega tlaka treba natančno spremljati ter poskrbeti za podporno oskrbo, kot je primerno (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Sotatercept se ne dializira med hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihipertenzivi, antihipertenzivi za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, oznaka ATC: C02KX06

Mehanizem delovanja

Sotatercept je zaviralec aktivinske signalizacije z visoko selektivnostjo za aktivin A, ki je dimeren glikoprotein iz naddružine ligandov transformirajočega rastnega faktorja-β (TGF-β). Aktivin A se veže na aktivinski receptor tipa IIA (ActRIIA), ki uravnava ključno signalizacijo za vnetje, proliferacijo celic, apoptozo in tkivno homeostazo.

Bolniki s PAH imajo zvišano koncentracijo aktivina A. Vezava aktivina na ActRIIA spodbuja proliferacijsko signalizacijo ob zmanjšanju antiproliferacijske signalizacije receptorja kostnega morfogogenetskega proteina tipa II (BMPRII). Neravnovesje v signalizaciji ActRIIA-BMPRII, ki je osnova PAH, izzove hiperproliferacijo žilnih celic, to pa povzroči patološko remodeliranje stene pljučnih arterij, zožitev arterijske svetline, povečanje pljučne žilne upornosti ter vodi v zvišanje pljučnega arterijskega tlaka in moteno delovanje desnega prekata.

Sotatercept je fuzijska beljakovina z rekombinantnim homodimernim aktivinskim receptorjem tipa IIA-Fc (ActRIIA-Fc). Deluje kot past za ligande in odstranjuje odvečni aktivin A in druge ligande ActRIIA ter tako zavira signalizacijo aktivina. Zaradi tega sotatercept obnovi ravnovesje med proliferacijsko (z ActRIIA/Smad2/3 posredovano) in antiproliferacijsko (z BMPRII/Smad1/5/8 posredovano) signalizacijo ter tako modulira žilno proliferacijo.

Farmakodinamični učinki

Klinična študija 2. faze (PULSAR) je ocenila pljučno žilno upornost (PVR – pulmonary vascular resistance) pri bolnikih s PAH po 24 tednih zdravljenja s sotaterceptom. Znižanje PVR od izhodišča je bilo značilno večje v skupinah z 0,7 mg/kg in 0,3 mg/kg sotatercepta v primerjavi s skupino s placebom. Za placebo prilagojena povprečna razlika po metodi najmanjših kvadratov od izhodišča je bila v skupini z 0,7 mg/kg sotatercepta $-269,4 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ (95 % IZ: $-365,8$; $-173,0$) in v skupini z 0,3 mg/kg sotatercepta $-151,1 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ (95 % IZ: $-249,6$; $-52,6$).

V modelih PAH pri podganah je analog sotatercepta zmanjšal izraženost proinflammatoryh označevalcev v steni pljučnih arterij, zmanjšal nabiranje levkocitov, zavrl proliferacijo endotelijskih in gladkih mišičnih celic ter spodbujal apoptozo v obolenem žilju. Te celične spremembe so bile povezane s tanjšimi žilnimi stenami, nazadovanjem remodeliranja arterij in desnega prekata ter izboljšano hemodinamiko.

Imunogenost

Protitelesa proti zdravilu (ADA – anti-drug antibodies) so ugotovili pri 27 % bolnikov v študiji STELLAR, pri 43 % bolnikov v študiji ZENITH in pri 40 % bolnikov v študiji HYPERION. Dokazov o vplivu protiteles proti zdravilu na farmakokinetiko, učinkovitost ali varnost niso opazili.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija STELLAR

Učinkovitost sotatercepta so ocenili pri odraslih bolnikih s PAH v ključni študiji STELLAR. STELLAR je bila dvojno slepa, s placebom nadzorovana, multicentrična študija z vzporednima skupinama. V študiji so 323 bolnikov s PAH (funkcijski razred II ali III po klasifikaciji SZO) v razmerju 1:1 randomizirali na sotatercept (začetni odmerek 0,3 mg/kg s povečanjem do ciljnega odmerka 0,7 mg/kg) ($n = 163$) ali placebo ($n = 160$), uporabljenima subkutano enkrat na 3 tedne. Pri bolnikih so s takšno terapevtsko razvrstitvijo nadaljevali med dolgotrajnim dvojno slepim obdobjem zdravljenja, ki je trajalo, dokler niso vsi bolniki zaključili 24. tedna.

Udeleženci v tej študiji so bili odrasli z mediano starostjo 48,0 leta (v razponu od 18 do 82 let), med katerimi je bilo 16,7 % udeležencev starih ≥ 65 let. Mediana telesna masa je bila 68,2 kg (v razponu od 38,0 do 141,3 kg), 89,2 % udeležencev je bilo belcev in 79,3 % jih ni bilo Latinoameričanov, 79,3 % je bilo žensk. Najpogostejše etiologije PAH so bile idiopatska PAH (58,5 %), dedna PAH (18,3 %) in PAH, povezana z boleznimi vezivnega tkiva (14,9 %), PAH, povezana z enostavno prirojeno srčno boleznijo s popravljenimi sistemsko-pljučnimi šanti (5 %), ali PAH, povzročena z zdravili ali toksini (3,4 %). Povprečni čas od diagnoze PAH do presejanja je bil 8,76 leta.

Večina udeležencev je prejela ali tritirno (61,3 %) ali dvotirno (34,7 %) osnovno zdravljenje PAH in več kot ena tretjina (39,9 %) je prejela infuzije prostaciklina. Delež udeležencev funkcijskega razreda II po klasifikaciji SZO je bil 48,6 % in delež udeležencev funkcijskega razreda III po klasifikaciji SZO 51,4 %. V študijo STELLAR niso bili vključeni bolniki, ki so imeli diagnosticirano PAH, povezano s HIV, PAH, povezano s portalno hipertenzijo, PAH, povezano s shistosomiazijo, ali PVOD.

Primarni opazovani dogodek je bila sprememba prehojene razdalje v šestminutnem testu hoje (6MWD – 6-Minute Walk Distance) od izhodišča do 24. tedna. V terapevtski skupini s sotaterceptom je bila mediana za placebo prilagojene spremembe 6MWD od izhodišča do 24. tedna 40,8 metra (95 % IZ: 27,5; 54,1; $p < 0,001$). Mediano za placebo prilagojene spremembe 6MWD po 24 tednih so ocenili tudi po podskupinah. Terapevtski učinek se je skladal med različnimi podskupinami, vključno

s spolom, diagnostično skupino PAH, izhodiščnim osnovnim zdravljenjem, izhodiščnim zdravljenjem z infuzijo prostaciklina, funkcijskim razredom po klasifikaciji SZO in izhodiščnim PVR.

Sekundarni opazovani dogodki so obsegali izboljšanje večkomponentnega izboljšanja (MCI – multicomponent improvement), PVR, N-terminalnega natriuretičnega peptida vrste pro-B (NT-proBNP), funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO, časa do smrti ali do prvega pojava dogodkov kliničnega poslabšanja.

MCI je bil vnaprej določen opazovani dogodek, merjen z deležem bolnikov, ki so po 24 tednih v primerjavi z izhodiščem izpolnili vsa tri naslednja merila: izboljšanje 6MWD (povečanje za ≥ 30 m), izboljšanje NT-proBNP (zmanjšanje NT proBNP za ≥ 30 % ali ohranjanje/doseganje koncentracije NT-proBNP < 300 ng/l) in izboljšanje funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO ali ohranitev funkcijskega razreda II po klasifikaciji SZO.

Napredovanje bolezni so merili s časom do smrti ali prvega pojava dogodkov kliničnega poslabšanja. Dogodki kliničnega poslabšanja so vključevali uvrstitev na čakalni seznam za presaditev pljuč in/ali srca zaradi poslabšanja, potrebo po uvedbi rešilnega zdravljenja z odobrenim osnovnim zdravilom za PAH ali potrebo po povečanju odmerka infundiranega prostaciklina za ≥ 10 %, potrebo po atrijski septostomiji, hospitalizacijo zaradi poslabšanja PAH (≥ 24 ur) ali poslabšanje PAH (poslabšanje funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO in skrajšanje 6MWD za ≥ 15 %, bodisi sočasno ali ob različnem času). Dogodke kliničnega poslabšanja in smrt so beležili, dokler ni zadnji bolnik opravil obiska 24. teden (podatki do zamejitve podatkov; mediano trajanje izpostavljenosti 33,6 tedna).

Po 24 tednih se je izboljšanje MCI pokazalo pri 38,9 % bolnikov, ki so prejeli sotatercept, v primerjavi z 10,1 % prejemnikov placeba ($p < 0,001$). Mediana razlika PVR med skupino, ki je prejela sotatercept, in skupino, ki je prejela placebo, je bila $-234,6 \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$ (95 % IZ: $-288,4$; $-180,8$; $p < 0,001$). Mediana razlika NT-proBNP med skupino, ki je prejela sotatercept, in skupino, ki je prejela placebo, je bila $-441,6 \text{ pg/ml}$ (95 % IZ: $-573,5$; $-309,6$; $p < 0,001$). Funkcijski razred po klasifikaciji SZO se je v primerjavi z izhodiščem izboljšal pri 29 % prejemnikov sotatercepta in 13,8 % prejemnikov placeba ($p < 0,001$).

Zdravljenje s sotaterceptom je povzročilo 82 % zmanjšanje (HR 0,182, 95 % IZ: 0,075; 0,441; $p < 0,001$) pojavljanja smrti ali dogodkov kliničnega poslabšanja v primerjavi s placebom (glejte preglednico 4). Terapevtski učinek sotatercepta v primerjavi s placebom se je začel do 10. tedna in se je nadaljeval ves čas trajanja študije.

Preglednica 4: Smrt ali dogodki kliničnega poslabšanja v študiji STELLAR

	sotatercept (N = 163)	placebo (N = 160)
skupno število preiskovancev, ki so umrli ali so imeli vsaj en dogodek kliničnega poslabšanja, n (%)	7 (4,3)	29 (18,1)
ocena smrti ali prvega pojava dogodkov kliničnega poslabšanja,* n (%)		
smrt	2 (1,2)	6 (3,8)
uvrstitev na čakalni seznam za presaditev pljuč in/ali srca, povezana s poslabšanjem	1 (0,6)	1 (0,6)
potreba po atrijski septostomiji	0 (0,0)	0 (0,0)
hospitalizacija, specifično zaradi PAH (≥ 24 ur)	0 (0,0)	8 (5,0)
poslabšanje PAH†	4 (2,5)	15 (9,4)

* Preiskovanec ima lahko zabeleženo več kot eno oceno prvega dogodka kliničnega poslabšanja. Med udeleženci, ki so imeli za prvi dogodek kliničnega poslabšanja zabeleženo več kot eno oceno, sta bila 2 prejemnika placeba in nihče iz skupine, ki je prejela sotatercept. Ta analiza ni vključila komponente "potreba po uvedbi rešilnega zdravljenja z odobrenim zdravilom za PAH ali potreba po povečanju odmerka infundiranega prostaciklina za 10 % ali več".

† Poslabšanje PAH je opredeljeno z obema naslednjima dogodkoma, ki se pojavita kadar koli, tudi če se začneta ob različnem času, v primerjavi z izhodiščem: (a) Poslabšanje funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO (z II v III, s III v IV, z II v IV itn.) ter (b) Zmanjšanje 6MWD za ≥ 15 % (potrjeno z dvema meritvama 6MWT v presledku vsaj 4 ure, a ne več kot en teden). N = število preiskovancev v celotnem naboru za analizo (FAS), n = število preiskovancev v kategoriji. Odstotki so izračunani kot (n/N)*100.

Študija ZENITH

Učinkovitost sotatercepta so ocenili v študiji ZENITH pri odraslih bolnikih s PAH funkcijskega razreda III ali IV po klasifikaciji SZO z velikim tveganjem za smrt. Študija ZENITH je bila dvojno slepa, s placebom nadzorovana, multicentrična klinična študija z vzporednima skupinama. V študiji so 172 bolnikov v razmerju 1:1 randomizirali na sotatercept (začetni odmerek 0,3 mg/kg s povečanjem do ciljnega odmerka 0,7 mg/kg) (n = 86) ali placebo (n = 86), uporabljenima subkutano enkrat na 3 tedne. Bolniki brez dogodka primarnega sestavljenega opazovanega dogodka so ostali v dvojno slepem, s placebom nadzorovanim obdobju zdravljenja, bolniki z dogodkom ≥ 24 -urne hospitalizacije zaradi poslabšanja PAH pa so lahko bili vključeni v odprto, dolgoročno spremljevalno (LTFU – long-term follow-up) študijo SOTERIA.

Udeleženci študije ZENITH so bili odrasli z mediano starostjo 57,5 leta (v razponu od 18 do 75 let), od katerih je bilo 29,1 % starih ≥ 65 let, 86,6 % udeležencev je bilo belcev in 87,8 % jih ni bilo Latinoameričanov, 76,7 % je bilo žensk. Raziskovane etiologije PAH so bile idiopatska PAH (50,0 %), PAH, povezana z boleznimi vezivnega tkiva (27,9 %), dedna PAH (10,5 %), z zdravili ali toksini povzročena PAH (6,4 %) in PAH, povezana s popravljenimi prirojenimi šanti (5,2 %). Povprečni čas od diagnoze PAH do presejanja je bil 7,68 let. Udeleženci so prejeli ali tritirno (72,1 %) ali dvotirno (27,9 %) osnovno zdravljenje PAH, 59,3 % pa je prejelo infuzijo prostaciklina. Delež udeležencev funkcijskega razreda III po klasifikaciji SZO je bil 74,4 % in delež udeležencev funkcijskega razreda IV po klasifikaciji SZO je bil 25,6 %. Oceno tveganja REVEAL Lite 2 < 9 je imelo 2,3 % udeležencev, oceno od 9 do 10 je imelo 67,4 % udeležencev in oceno ≥ 11 30,2 % udeležencev. V študijo ZENITH niso bili vključeni bolniki z diagnosticirano PAH, povezano s HIV, PAH, povezano s portalno hipertenzijo, PVOD ali pljučno kapilarno hemangiomatozo ali bolniki z očitnimi znaki kapilarne in/ali venske prizadetosti.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil čas do prvega dogodka smrti zaradi vseh vzrokov, presaditve pljuč ali ≥ 24 -urne hospitalizacije zaradi poslabšanja PAH. Zdravljenje s sotaterceptom je povzročilo 76 % zmanjšanje (HR: 0,24; 95 % IZ: 0,13; 0,43; $p < 0,0001$) pojava prvega dogodka primarnega sestavljenega opazovanega dogodka (glejte preglednico 5). Ob datumu zamejitve podatkov je imelo dogodek primarnega sestavljenega opazovanega dogodka manj udeležencev v terapevtski skupini s sotaterceptom (15 (17,4 %)) kot v skupini s placebom (47 (54,7 %)).

V skupini s placebom je bil mediani čas do prvega dogodka 9,6 meseca (95 % IZ: 6,2; 14,8). Kaplan-Meierjevi krivulji sta se začeli ločevati približno v 5. tednu ter sta se vse bolj razmikali do konca študije (glejte sliko 1). Terapevtski učinek se je skladal med različnimi podskupinami, vključno s starostjo, spolom, podskupino PAH (PAH, ki je povezana z boleznimi vezivnega tkiva, v primerjavi s PAH, ki ni povezana z boleznimi vezivnega tkiva), funkcijskim razredom po klasifikaciji SZO, izhodiščno dvotirnim v primerjavi s trotirnim osnovnim zdravljenjem, izhodiščnim zdravljenjem z infuzijo prostaciklina, izhodiščnim PVR in izhodiščno eGFR.

Preglednica 5: Komponente primarnega opazovanega dogodka v študiji ZENITH

	sotatercept (N = 86) n (%)	placebo (N = 86) n (%)	razmerje ogroženosti (95 % IZ) vrednost p^a
število (%) udeležencev z ≥ 1 primarnim dogodkom med študijo ZENITH ali po njej	15 (17,4)	47 (54,7)	0,24 (0,13; 0,43) < 0,0001
prvi dogodek sestavljenega primarnega opazovanega dogodka, po komponentah ^b			
smrt zaradi vseh vzrokov ^c	6 (7,0)	3 (3,5)	
presaditev pljuč	1 (1,2)	1 (1,2)	
≥ 24 -urna hospitalizacija zaradi poslabšanja PAH	8 (9,3)	43 (50,0)	
udeleženci s katerim koli dogodkom komponent sestavljenega dogodka ^d			
smrt zaradi vseh vzrokov ^{c,e}	7 (8,1)	13 (15,1)	
presaditev pljuč	1 (1,2)	6 (7,0)	
≥ 24 -urna hospitalizacija zaradi poslabšanja PAH	8 (9,3)	43 (50,0)	

^a Analiza primarnega sestavljenega opazovanega dogodka vključuje prvi pojav presojenega dogodka obolevnosti-umrljivosti do datuma zamejitve podatkov. Vključene so vse smrti pred zamejitvijo, ne glede na presojo in ne glede na to, ali so se pojavile med študijo ZENITH ali po njej.

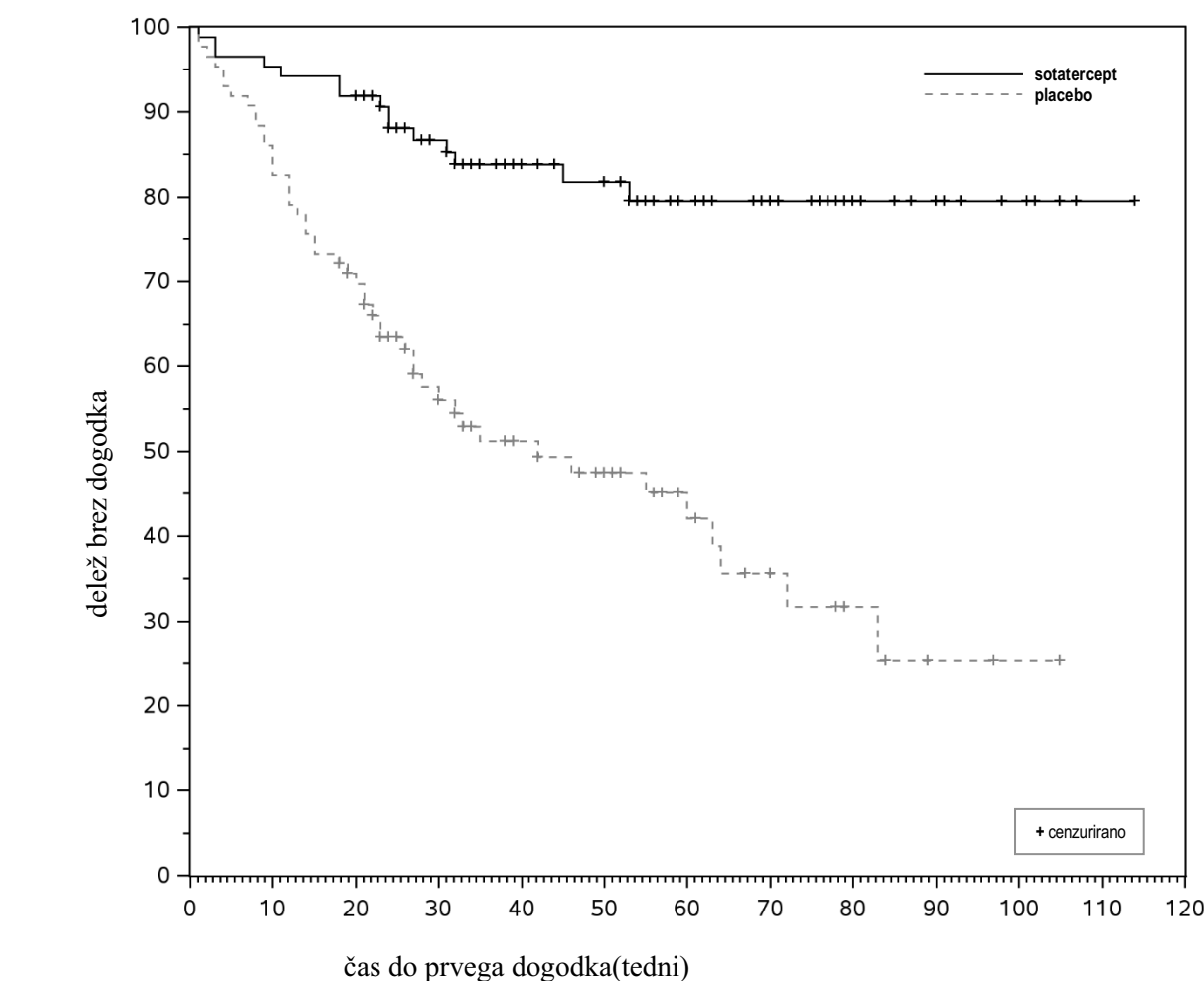
^b Udeleženci, ki so imeli > 1 komponento, so všteti le pri komponenti, ki se je pojavila prva.

^c Vključuje vse smrti do datuma zamejitve podatkov, razen tistih, ki so se pojavile po presaditvi pljuč ali vključitvi v študijo SOTERIA.

^d Prikazuje vsako komponento sestavljenega primarnega opazovanega dogodka kot samostojen izid. Udeleženec je vključen v več kot eno vrstico, če je bilo opaženih več dogodkov, ki so izpolnjevali opredelitev primarnega opazovanega dogodka.

^e Ustreza prvemu sekundarnemu opazovanemu dogodku v študiji ZENITH.

Slika 1: Kaplan-Meierjev prikaz časa do prvega dogodka smrti zaradi vseh vzrokov, presaditve pljuč ali ≥ 24 -urne hospitalizacije zaradi poslabšanja PAH v študiji ZENITH



n = število udeležencev, izpostavljenih tveganju

Na podlagi rezultata primarnega opazovanega dogodka je bila študija zaradi ugodne učinkovitosti pri vmesni analizi ustavljena. Primarna analiza prvega sekundarnega opazovanega dogodka v strategiji hierarhičnega testiranja, celokupnega preživetja (OS), je vključevala vse smrti do datuma zamejitve podatkov, razen tistih, ki so se pojavile po presaditvi pljuč ali vključitvi v dolgoročno spremljevalno študijo (glejte preglednico 5). Točkovna ocena razmerja ogroženosti za celokupno preživetje je bila v korist terapevtske skupine s sotaterceptom v primerjavi s skupino s placebom (HR: 0,42; 95 % IZ: 0,17; 1,07; $p = 0,0313$), vendar pri vmesni analizi meja statistične značilnosti ($p < 0,0021$) ni bila prekoračena.

Drugi sekundarni opazovani dogodki so vključevali izboljšanja preživetja brez presaditve, NT-proBNP, srednjega pljučnega arterijskega tlaka (PAP - pulmonary arterial pressure), PVR, 6MWD, minutnega volumna srca in funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO.

Točkovna ocena za preživetje brez presaditve je bila v korist terapevtske skupine s sotaterceptom v primerjavi s skupino s placebom (HR: 0,34; 95 % IZ: 0,15; 0,78). V 24. tednu je bila mediana razlika v zdravljenju v koncentracijah NT-proBNP med skupino s sotaterceptom in skupino s placebom -2339,1 pg/ml (95 % IZ: (-3378,7 do -1299,4)). Mediana razlika v zdravljenju v povprečnem PAP med skupino s sotaterceptom in skupino s placebom je bila -21,2 mmHg (95 % IZ: -27,8 do -14,6). Mediana razlika v zdravljenju v PVR med skupino s sotaterceptom in skupino s placebom je bila -339,6 dyn*s/cm⁵ (95 % IZ: -511,1 do -168,1). Mediana razlika v zdravljenju v 6MWD med skupino s sotaterceptom in skupino s placebom je bila 63,0 m (95 % IZ: 23,2 do 102,7). Mediana razlika v

zdravljenju v minutnem volumnu srca med skupino s sotaterceptom in skupino s placebom je bila 0,5 l/min (95 % IZ: -0,2 do 1,2). Izboljšanje funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO glede na izhodišče se je pojavilo pri 55,8 % prejemnikov sotatercepta v primerjavi z 27,9 % prejemnikov placeba.

Študija HYPERION

Učinkovitost sotatercepta pri odraslih bolnikih z novodiagnosticirano PAH (funkcijski razred II ali III po klasifikaciji SZO, diagnoza postavljena v 12 mesecih pred presejanjem) s srednjim do visokim tveganjem za napredovanje bolezni so ocenili v študiji HYPERION. Študija HYPERION je bila globalna, dvojno slepa, s placebom nadzorovana klinična študija, v kateri so 320 bolnikov v razmerju 1:1 randomizirali na sotatercept (začetni odmerek 0,3 mg/kg, ki se je povečal do ciljnega odmerka 0,7 mg/kg) (n = 160) ali na placebo (n = 160), uporabljenima subkutano enkrat na 3 tedne. Študijo HYPERION so predčasno ustavili na podlagi pozitivnih rezultatov vmesne analize študije ZENITH in pregleda vseh podatkov iz kliničnega programa za sotatercept.

Udeleženci v tej študiji so bili odrasli z mediano starostjo 60,0 let (v razponu od 18 do 88 let), od katerih je bilo 40,6 % starih ≥ 65 let, 86,3 % udeležencev je bilo belcev, 76,6 % jih ni bilo Latinoameričanov in 72,5 % je bilo žensk. Etiologije PAH, ki so jih raziskali, so bile idiopatska PAH (59,4 %), PAH, povezana z boleznimi vezivnega tkiva (30,3 %), dedna PAH (5,9 %), PAH, povzročena z zdravili ali toksini (2,5 %) in PAH, povezana z enostavno prirojeno srčno boleznijo s popravljenimi sistemsko-pljučnimi šanti (vsaj 1 leto po popravilu šanta (1,9 %)). Povprečni čas od diagnoze PAH je bil 0,7 leta. Vsi udeleženci so prejeli ali dvotirno (72,2 %) ali tritirno (27,8 %) osnovno zdravljenje PAH in 16,6 % jih je prejelo infuzije prostaciklina. V funkcijskem razredu II po klasifikaciji SZO je bil delež udeležencev 21,3 %, v funkcijskem razredu III po klasifikaciji SZO pa 78,8 %. Oceno tveganja REVEAL Lite 2 < 6 je imelo 20,6 % udeležencev, od 6 do 7 je imelo 50,9 % udeležencev in ≥ 8 pa 28,1 % udeležencev. Ocena tveganja COMPERA 2 je bila nizka pri 1,9 % udeležencev, srednja-nizka pri 64,1 % udeležencev, srednja-visoka pri 32,2 % udeležencev in visoka pri 1,6 % udeležencev. Pri 0,3 % udeležencev pa je ta ocena manjkala. V študijo HYPERION niso bile vključene osebe, ki so imele PAH, povezano s HIV, PAH, povezano s portalno hipertenzijo, PAH, povezano s shistosomiazijo, PVOD in pljučno kapilarno hemangiomatozo.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil čas do kliničnega poslabšanja (TTCW - time to clinical worsening), opredeljen kot čas do smrti ali prvega potrjenega dogodka obolevnosti. Dogodki, ki so sestavljali ta opazovani dogodek, so vključevali smrt zaradi vseh vzrokov, nenačrtovano, s poslabšanjem PAH povezano hospitalizacijo za ≥ 24 ur, atrijsko septostomijo, presaditev pljuč in poslabšanje 6MWD od izhodišča v kombinaciji z vsaj enim od naslednjega: poslabšanjem funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO, znaki/simptomi povečanega popuščanja desne strani srca, dodatkom novega osnovnega zdravljenja PAH ali prehodom na parenteralno uporabo.

V terapevtski skupini s sotaterceptom je bilo tveganje za prvi dogodek kliničnega poslabšanja za 76 % manjše kot v skupini s placebom (HR: 0,24, 95 % IZ: 0,14; 0,41, $p < 0,0001$) (glejte preglednico 6). Primarni opazovani dogodek je imelo v skupini s sotaterceptom manj udeležencev (17 (10,6 %)) kot v skupini s placebom (59 (36,9 %)).

V skupini s placebom je bil mediani čas do kliničnega poslabšanja 23,0 mesecev (95 % IZ: 17,3; ni doseženo). Kaplan-Meierjevi krivulji sta se ločili zgodaj; ločevanje se je začelo približno v 5. tednu in se je med preostankom študije povečevalo (glejte sliko 2). Učinek zdravljenja je bil skladen v vseh podskupinah: starost, spol, podskupina PAH (idiopatska PAH, PAH, ki je povezana z boleznimi vezivnega tkiva), dvotirno v primerjavi s tritirnim osnovnim zdravljenjem PAH, funkcijski razred po klasifikaciji SZO, zdravljenje z ali brez infuzij prostaciklina, PVR, eGFR, oceno REVEAL Lite 2 ter srednjo-nizko ali srednjo-visoko oceno tveganja COMPERA 2.

Preglednica 6: Komponente primarnega opazovanega dogodka v študiji HYPERION

	sotatercept (N = 160) n (%)	placebo (N = 160) n (%)	razmerje ogroženosti (95 % IZ) vrednost p
število (%) udeležencev z ≥ 1 primarnim dogodkom med študijo HYPERION ali po njej*	17 (10,6)	59 (36,9)	0,24 (0,14; 0,41) < 0,0001
prvi dogodek sestavljenega primarnega opazovanega dogodka po komponenti†			
smrt zaradi vseh vzrokov	7 (4,4)	5 (3,1)	
nenačrtovana, > 24-urna hospitalizacija, povezana s PAH	2 (1,3)	12 (7,5)	
atrijska septostomija	0	0	
presaditev pljuč	0	0	
poslabšanje obremenitvene zmogljivosti zaradi PAH	8 (5,0)	46 (28,8)	
udeleženci s katerim koli dogodkom komponent sestavljenega dogodka‡			
smrt zaradi vseh vzrokov	7 (4,4)	6 (3,8)	
nenačrtovana ≥ 24 -urna hospitalizacija, povezana s PAH	3 (1,9)	14 (8,8)	
atrijska septostomija	0	0	
presaditev pljuč	0	0	
poslabšanje obremenitvene zmogljivosti zaradi PAH§	8 (5,0)	46 (28,8)	

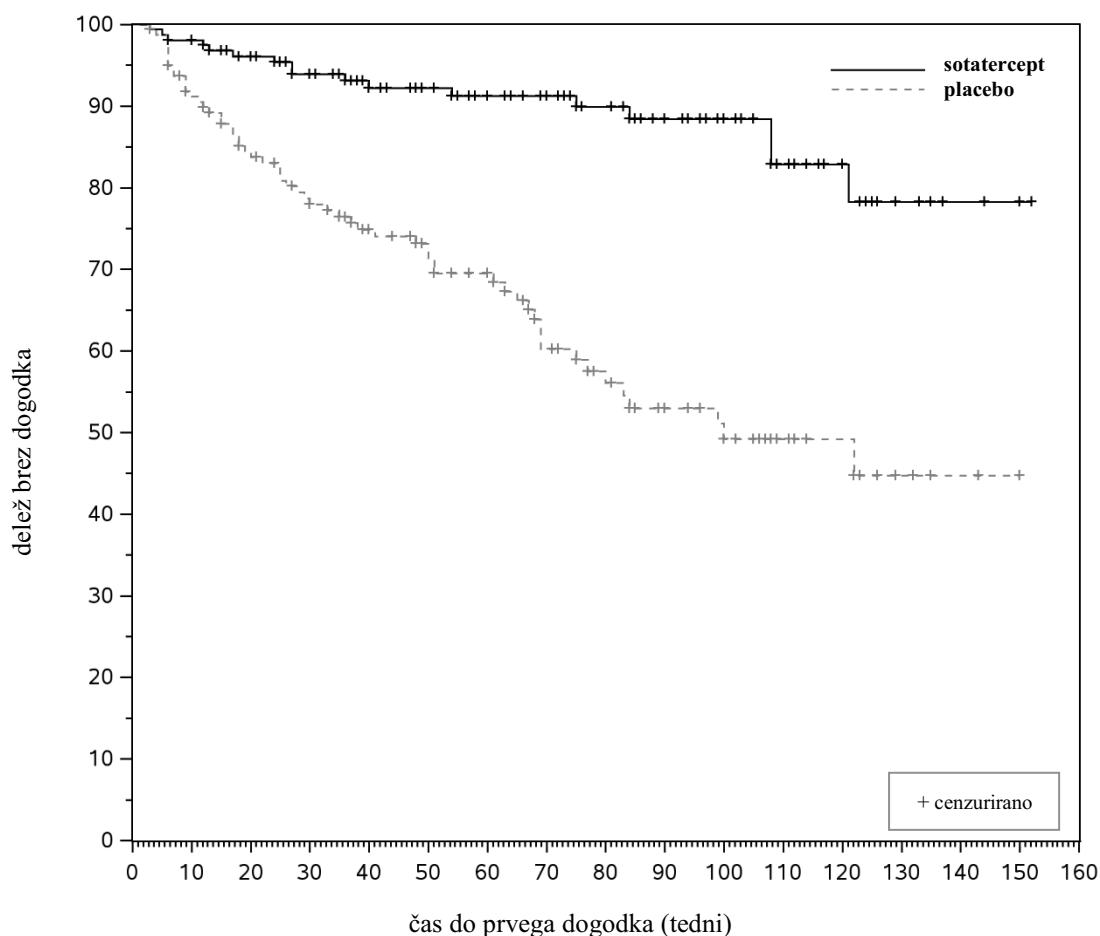
* Analiza primarnega sestavljenega opazovanega dogodka vključuje prvi pojav presojenega dogodka kliničnega poslabšanja. Vključene so vse smrti, ne glede na presojo in ne glede na to, ali so se zgodile med študijo HYPERION ali po njej, razen tistih, ki so se zgodile po vključitvi v študijo SOTERIA.

† Udeleženci z > 1 komponento so upoštevani le pri komponenti, ki se je pojavila prva. Udeleženci, pri katerih se je kot prvi dogodek pojavilo več komponent hkrati, se upoštevajo pri vsaki ustrezni prvi komponenti.

‡ Prikazuje vsako komponento sestavljenega primarnega opazovanega dogodka kot samostojen izid. Udeleženec je vključen v več kot eno vrstico, če je bilo opaženih več dogodkov, ki so izpolnjevali definicijo primarnega opazovanega dogodka.

§ Opredeljeno kot zmanjšanje 6MWD glede na povprečje presejanja na 2 zaporednih testih (morata biti v razmiku vsaj 4 ur) in vsaj 1 od naslednjega: poslabšanje funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO, znaki/simptomi povečanega popuščanja desne strani srca ali dodajanje/sprememba osnovnega zdravljenja PAH.

Slika 2: Kaplan-Meierjev prikaz časa do prvega dogodka kliničnega poslabšanja v študiji HYPERION



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

n = število udeležencev, izpostavljenih tveganju

Sekundarni opazovani dogodki so vključevali izboljšanja v večkomponentnem izboljšanju (MCI - multicomponent improvement), NT-proBNP, funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO in 6MWD.

Večkomponentno izboljšanje je bilo merjeno z deležem udeležencev, ki so v 24. tednu v primerjavi z izhodiščem dosegli vse od naslednjega: izboljšanje 6MWD (povečanje ≥ 30 m), izboljšanje NT-proBNP (zmanjšanje NT-proBNP ≥ 30 % ali ohranjanje/doseganje koncentracije NT-proBNP < 300 ng/l) in izboljšanje funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO ali ohranitev funkcijskega razreda II po klasifikaciji SZO. Za vsako komponento opredelitve MCI je bil opaženi delež udeležencev v skupini s sotaterceptom večji v primerjavi s skupino s placebom. Opaženi delež udeležencev, ki so izpolnili vsa tri merila MCI, je bil v skupini s sotaterceptom značilno večji (29,4 %) kot v skupini s placebom (14,6 %) ($p = 0,003$). V 24. tednu je bila mediana razlika zdravljenja v 6MWD med skupino s sotaterceptom in skupino s placebom 21,4 m (95 % IZ: 4,65; 38,24). Mediana razlika zdravljenja NT-proBNP med skupino s sotaterceptom in skupino s placebom je bila -308,6 pg/ml (95 % IZ: -434,84; -182,37). Funkcijski razred po klasifikaciji SZO se je od izhodišča izboljšal pri 55,2 % bolnikov v skupini s sotaterceptom, v skupini s placebom pa pri 38,9 %.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Winrevair za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih s PAH je bila v 2. in 3. fazi študij PULSAR, SPECTRA in STELLAR ob odmerku 0,7 mg/kg na 3 tedne geometrijska srednja vrednost (% koeficient variacije (KV %)) AUC v stanju dinamičnega ravnovesja 171,3 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ (34,2 %) in največja koncentracija (C_{max}) v stanju dinamičnega ravnovesja 9,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (30 %). AUC in C_{max} sotatercepta se povečujeta sorazmerno z odmerkom. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po približno 15 tednih zdravljenja. Razmerje kopičenja AUC sotatercepta je bilo približno 2,2. Izpostavljenost sotaterceptu pri udeležencih s PAH v 3. fazi študije ZENITH se je skladala z zgornjimi podatki.

Absorpcija

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize ima subkutana (s.c.) oblika absolutno biološko uporabnost približno 66 %. Največja koncentracija sotatercepta je dosežena ob medianem času do največje koncentracije zdravila (T_{max}), ki je približno 7 dni (v razponu od 2 do 8 dni) po večkratnem odmerjanju na 4 tedne.

Porazdelitev

Centralni volumen porazdelitve (KV %) sotatercepta je približno 3,6 l (24,7 %). Periferni volumen porazdelitve (KV %) je približno 1,7 l (73,3 %).

Biotransformacija

Sotatercept se katabolizira s splošnimi procesi razgradnje beljakovin.

Izločanje

Očistek sotatercepta je približno 0,18 l/dan. Geometrijska srednja vrednost terminalnega razpolovnega časa (KV %) je približno 21 dni (33,8 %).

Posebne populacije

Starost, spol in etnično poreklo

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki (FK) sotatercepta niso opazili glede na starost (od 18 do 81 let), spol ali etnično poreklo (82,9 % belcev, 3,1 % črncev, 7,1 % Azijcev in 6,9 % drugih).

Telesna masa

Očistek in centralni volumen porazdelitve sotatercepta se povečujeta z naraščajočo telesno maso. Priporočena shema odmerjanja glede na telesno maso zagotavlja dosledne izpostavljenosti sotaterceptu.

Okvara ledvic

Farmakokinetika sotatercepta je bila pri bolnikih s PAH in blago do zmerno okvaro ledvic (eGFR v razponu od 30 do 89 ml/min/1,73 m²) primerljiva kot pri tistih z normalnim delovanjem ledvic (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m²). Huda okvara ledvic (eGFR v razponu od 15 do 30 ml/min/1,73 m²; n = 3) ni imela vpliva na farmakokinetiko sotatercepta. Poleg tega je farmakokinetika sotatercepta primerljiva med bolniki s končno odpovedjo ledvic, ki ni povezana s PAH (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²), in bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Sotatercept se ne dializira

med hemodializo. Podatkov o uporabi sotatercepta pri bolnikih s PAH in hudo okvaro ledvic ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je malo.

Okvara jeter

Sotatercept ni raziskan pri bolnikih s PAH in okvaro jeter (razvrstitev od A do C po Child-Pughu). Ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na presnovo sotatercepta, ker se ta presnavlja s celičnim katabolizmom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

S sotaterceptom niso izvedli študij karcinogenosti ali mutagenosti.

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

Najdaljše študije toksičnosti med subkutano uporabo so trajale pri podganah 3 mesece in pri opicah 9 mesecev. Pri podganah so neželeni učinki vključevali degeneracijo eferentnih duktusov/degeneracijo mod, kongestijo/nekrozo nadledvične žleze ter membranoproliferativni glomerulonefritis in tubulointersticijski nefritis v ledvicah. Ledvične spremembe po 1-mesečnem obdobju okrevanja niso bile reverzibilne. Pri opicah so neželeni učinki vključevali povečanje intersticijskega matriksa na kortikomedularnem stiku, zmanjšanje glomerulnih klobčičev, glomerulonefritis in tubulointersticijski nefritis v ledvicah. Pri opicah so ledvične spremembe delno minile po 3-mesečnem obdobju okrevanja. Ob ravni brez opaženega neželenega učinka (NOAEL – no observed adverse effect level) je bila izpostavljenost sotaterceptu pri podganah in opicah ≤ 2 -krat tolikšna kot klinična izpostavljenost med uporabo največjega priporočenega odmerka pri človeku (MRHD – maximum recommended human dose). Druge ugotovitve ob mejni klinični izpostavljenosti pri opicah so vključevale vnetne infiltrate v jetih, limfatično izčrpanje v vranici in vnetne infiltrate v horoidnem pletju.

Reprodukcijska toksičnost

V študiji plodnosti samic se je estrusni cikel podaljšal, deleži brejosti so se zmanjšali, več je bilo pred- in poimplantacijskih izgub in velikost živega legla se je zmanjšala. Ob NOAEL za opazovane dogodke plodnosti samic je bila izpostavljenost sotaterceptu 2-krat tolikšna kot klinična AUC med uporabo MRHD.

Pri samcih so ugotovili nereverzibilne histološke spremembe v eferentnih duktusih, modih in obmodkih. Histomorfološke spremembe v podganjih modih so se ujemale z zmanjšanjem indeksa plodnosti, ki se je popravil med 13-tedenskim obdobjem brez zdravlila. NOAEL za histološke spremembe testisov ni ugotovljen, NOAEL za funkcionalne spremembe moške plodnosti pa je povezan s sistemsko izpostavljenostjo, ki je 2-krat tolikšna, kot je klinična izpostavljenost med uporabo MRHD.

V študijah embrio-fetalne razvojne toksičnosti so učinki pri podganah in kuncih vključevali zmanjšanje števila živih plodov in zmanjšanje telesne mase plodov, zapoznelo osifikacijo, povečanje resorpcij in poimplantacijskih izgub. Samo pri podganah so se pojavile tudi spremembe okostja (večje število nadštevilnih reber in spremembe v številu prsnih oziroma ledvenih vretenc). Ob NOAEL pri podganah in kuncih je bila izpostavljenost sotaterceptu pri podganah 2-krat tolikšna in pri kuncih 0,4-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost med uporabo MRHD.

V študiji pre- in postnatalnega razvoja pri podganah niso opazili s sotaterceptom povezanih neželenih učinkov pri mladičih prve generacije (F1) samic, pri katerih je bila ocenjena izpostavljenost med brejostjo do 2-krat tolikšna kot med uporabo MRHD. Pri mladičih F1 samic, ki so učinkovino prejemale med laktacijo, je zmanjšanje telesne mase mladičev koreliralo z zapoznelim spolnim dozorevanjem. NOAEL za učinek na rast in dozorevanje mladičev je povezana s sistemsko izpostavljenostjo, ki je 0,6-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost med uporabo MRHD.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

prašek

citronska kislina monohidrat (E330)
natrijev citrat (E331)
polisorbat 80 (E433)
saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

4 leta

Po rekonstituciji

Biokemična in biofizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 4 ure na temperaturi 30 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji oziroma ne več kot 4 ure po rekonstituciji.

Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Winrevair 45 mg prašek za raztopino za injiciranje

Viala iz stekla tipa I s kapaciteto 2 ml, zaprta z brombutilnim gumijastim zamaškom s polimerno prevleko in aluminijasto zaporko ter polipropilenskim snemnim pokrovčkom limetine barve. Ena viala vsebuje 45 mg sotatercepta.

Winrevair 60 mg prašek za raztopino za injiciranje

Viala iz stekla tipa I s kapaciteto 2 ml, zaprta z brombutilnim gumijastim zamaškom s polimerno prevleko in aluminijasto zaporko ter polipropilenskim snemnim pokrovčkom bordo barve. Ena viala vsebuje 60 mg sotatercepta.

Zdravilo Winrevair prašek za raztopino za injiciranje je na voljo v naslednjih velikostih pakiranj:

- pakiranje, ki vsebuje 1 vialo s 45 mg praška,
- pakiranje, ki vsebuje 2 viali po 45 mg praška,
- pakiranje, ki vsebuje 1 vialo s 60 mg praška,
- pakiranje, ki vsebuje 2 viali po 60 mg praška.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Izbira pravilnega pakiranja

Če je zaradi bolnikove telesne mase treba uporabiti dve 45-mg ali dve 60-mg viali, je treba namesto dveh pakiranj z 1 vialo uporabiti pakiranje z 2 vialama, da se izognete potrebi po več injiciranjih (glejte poglavje 6.5).

Navodila za rekonstitucijo in dajanje zdravila

Zdravilo Winrevair prašek za raztopino za injiciranje je treba pred uporabo rekonstituirati in ga dati v enkratni injekciji glede na bolnikovo telesno maso (glejte poglavje 4.2).

Rekonstitucija

- Pakiranje vzemite iz hladilnika in počakajte 15 minut, da zdravilo pred pripravo doseže sobno temperaturo.
 - Vialo preverite, da se prepričate, da zdravilu ni potekel rok uporabnosti. Prašek mora biti bele do skoraj bele barve in je lahko videti kot cela ali razlomljena pogača.
 - Pokrovček odstranite z vialo s praškom in gumijasti zamašek vialo obrišite z alkoholnim zložencem.
 - Vsebinsko vialo rekonstituirajte s sterilno vodo:
 - za vsako vialo zdravila Winrevair 45 mg, injicirajte 1,0 ml sterilne vode.
 - za vsako vialo zdravila Winrevair 60 mg, injicirajte 1,3 ml sterilne vode.
- Po rekonstituciji lahko 45-mg viala zagotovi le odmerek do 0,9 ml zdravila in 60-mg viala le odmerek do 1,2 ml zdravila. Končna koncentracija po rekonstituciji je 50 mg/ml.
- Vialo nežno vrtite, da boste rekonstituirali zdravilo. Ne stresajte in ne mešajte s silo.
 - Vialo pustite stati do 3 minute, da mehurčki izginejo.
 - Rekonstituirano raztopino preglejte. Če je rekonstituirana raztopina pravilno premešana, mora biti bistra do opalescentna in brezbarvna do rahlo rjavkastorumena in ne sme vsebovati grudic ali praška.
 - Če je predpisano pakiranje z 2 vialama, ponovite korake v tem razdelku, da boste pripravili še drugo vialo.
 - Rekonstituirano raztopino uporabite čim prej in ne več kot 4 ure po rekonstituciji.

Dajanje zdravila

Zdravilo Winrevair je treba dati v eni subkutani injekciji.

- Pred pripravo odmerne brizge preglejte rekonstituirano raztopino. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do opalescentna in brezbarvna do rahlo rjavkastorumen in ne sme vsebovati grudic ali praška.
- Na podlagi bolnikove telesne mase iz ene oziroma dveh vial izvlecite ustrezen volumen za injiciranje.
- Izberite mesto injiciranja na trebuhu (vsaj 5 cm stran od popka), zgornjem delu stegna ali nadlakti in izbrano mesto obrišite z alkoholnim zložencem. Za vsako injiciranje izberite novo mesto injiciranja, ki ne sme biti zabrazgotinjeno, občutljivo ali podpluto.
- Subkutano injicirajte.
- Izpraznjeno brizgo zavržite. Brizge ne uporabite ponovno.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Za navodila o sledljivosti bioloških zdravil glejte poglavje 4.4.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. avgust 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Abbvie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester, MA 01605
ZDA

Samsung Biologics Co. Ltd
300 Songdo Bio-Daero,
Yeonsu-Gu, Incheon, 21987,
Republika Koreja

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI – ZUNANJA ŠKATLA

Komplet z eno 45-mg vialo

1. IME ZDRAVILA

Winrevair 45 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
sotatercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 45 mg sotatercepta. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 50 mg/ml in izvleči je mogoče 0,9 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat (E330), natrijev citrat (E331), polisorbat 80 (E433), saharoza, voda za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala s 45 mg (prašek), 1 napolnjena injekcijska brizga (vehikel), 1 nastavek za vialo, 1 odmerna brizga, 1 igla, 4 alkoholni zloženci

45 mg



5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo za uporabo in knjižico z navodili!
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1850/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

winrevair 45 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

19. DRUGO – PODATKI NA NOTRANJEM ZAVIHKU ŠKATLE

Zgornji pladenj

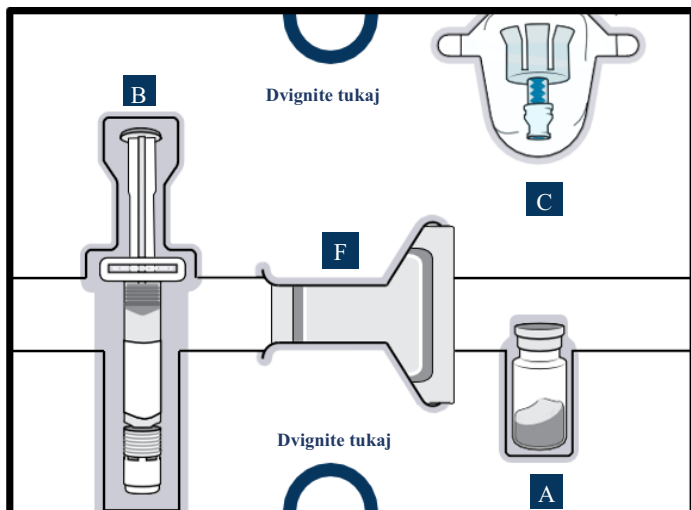
Predmeti na zgornjem pladnju so namenjeni mešanju zdravila.

A viala z zdravilom

B napolnjena injekcijska brizga (vehikel)

C nastavek za vialo

F alkoholni zloženci



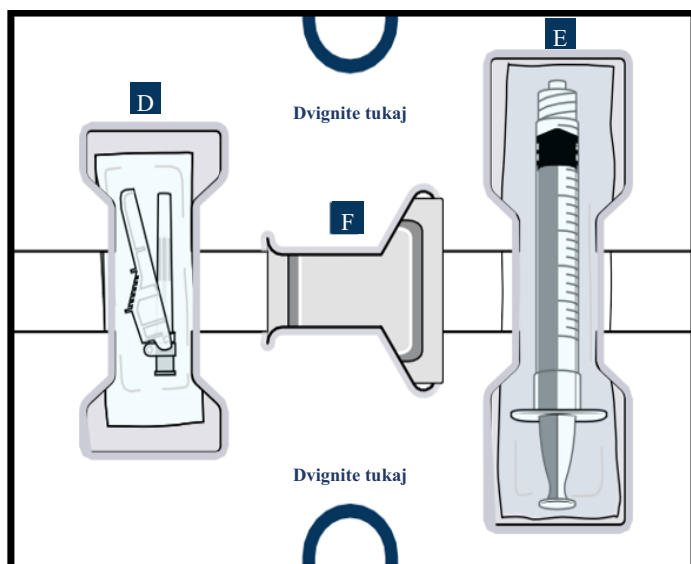
Spodnji pladenj

Predmeti na spodnjem pladnju so namenjeni injiciranju zdravila.

D igla

E odmerna brizga za injiciranje

F alkoholni zloženci



Pomembno: Ne uporabljajte zdravila Winrevair, dokler specializirani zdravstveni delavec vam ali vašemu negovalcu ne pokaže pravilnega načina za pripravo in injiciranje tega zdravila. Pred uporabo zdravila Winrevair preberite Navodila za uporabo.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA ZGORNJEM PLADNJU ŠKATLE

Komplet z eno 45-mg vialo

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

A

B

C

F

Dvignite tukaj

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA SPODNJEM PLADNJU ŠKATLE

Komplet z eno 45-mg vialo

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

D

E

F

Dvignite tukaj

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA NALEPKI VIALE

Komplet z eno 45-mg vialo

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Winrevair 45 mg prašek za injekcijo
sotatercept
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

45 mg

6. DRUGI PODATKI

MSD

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA NALEPKI NAPOLNJENE
INJEKCIJSKE BRIZGE**

Komplet z eno 45-mg vialo

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za zdravilo Winrevair 45 mg

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

MSD

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI – ZUNANJA ŠKATLA

Komplet z dvema 45-mg vialama

1. IME ZDRAVILA

Winrevair 45 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
sotatercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 45 mg sotatercepta. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 50 mg/ml in izvleči je mogoče 1,8 ml.

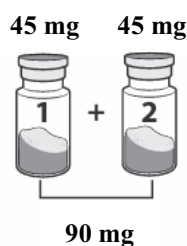
3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat (E330), natrijev citrat (E331), polisorbat 80 (E433), saharoza, voda za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2 viali po 45 mg (prašek), 2 napolnjeni injekcijski brizgi (vehikel), 2 nastavka za vialo, 1 odmerna brizga, 1 igla, 8 alkoholnih zložencev



5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo za uporabo in knjižico z navodili!

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1850/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

winrevair 2 x 45 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

19. DRUGO – PODATKI NA NOTRANJEM ZAVIHKU ŠKATLE

Zgornji pladenj

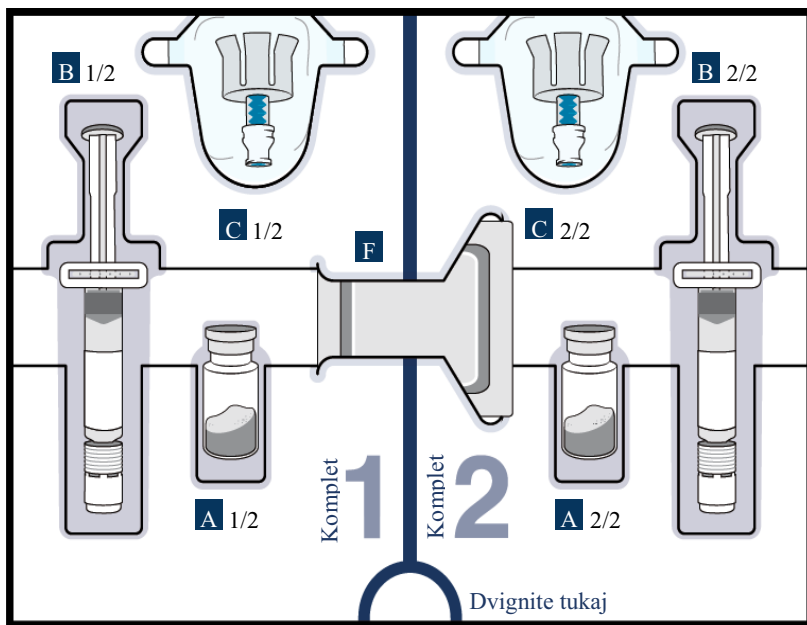
Predmeti na zgornjem pladnju so namenjeni mešanju zdravila.

A viala z zdravilom

B napolnjena injekcijska brizga (vehikel)

C nastavki za vialo

F alkoholni zloženci



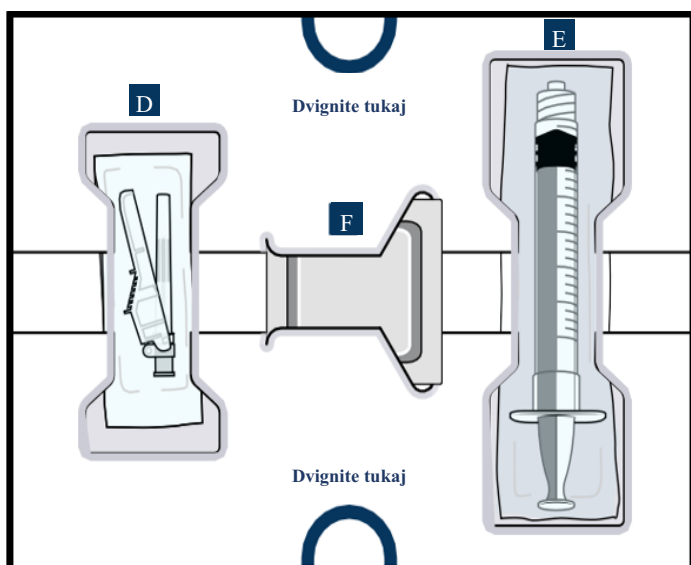
Spodnji pladenj

Predmeti na spodnjem pladnju so namenjeni injiciranju zdravila.

D igla

E odmerna brizga za injiciranje

F alkoholni zloženci



Pomembno: Ne uporabljajte zdravila **Winrevair**, dokler specializirani zdravstveni delavec vam ali vašemu negovalcu ne pokaže pravilnega načina za pripravo in injiciranje tega zdravila. Pred uporabo zdravila Winrevair preberite **Navodila za uporabo**.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA ZGORNJEM PLADNJU ŠKATLE

Komplet z dvema 45-mg vialama

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Komplet 1

1/2 A

1/2 B

1/2 C

F

Komplet 2

2/2 A

2/2 B

2/2 C

Dvignite tukaj

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA SPODNJEM PLADNJU ŠKATLE

Komplet z dvema 45-mg vialama

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

D

E

F

Dvignite tukaj

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA NALEPKI VIALE

Komplet z dvema 45-mg vialama

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Winrevair 45 mg prašek za injekcijo
sotatercept
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

45 mg

6. DRUGI PODATKI

MSD

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA NALEPKI NAPOLNJENE
INJEKCIJSKE BRIZGE**

Komplet z dvema 45-mg vialama

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za zdravilo Winrevair 45 mg

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

MSD

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI – ZUNANJA ŠKATLA

Komplet z eno 60-mg vialo

1. IME ZDRAVILA

Winrevair 60 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
sotatercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 60 mg sotatercepta. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 50 mg/ml in izvleči je mogoče 1,2 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat (E330), natrijev citrat (E331), polisorbat 80 (E433), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala s 60 mg (prašek), 1 napolnjena injekcijska brizga (vehikel), 1 nastavek za vialo, 1 odmerna brizga, 1 igla, 4 alkoholni zloženci

60 mg



5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo za uporabo in knjižico z navodili!

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1850/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

winrevair 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

19. DRUGO – PODATKI NA NOTRANJEM ZAVIHKU ŠKATLE

Zgornji pladenj

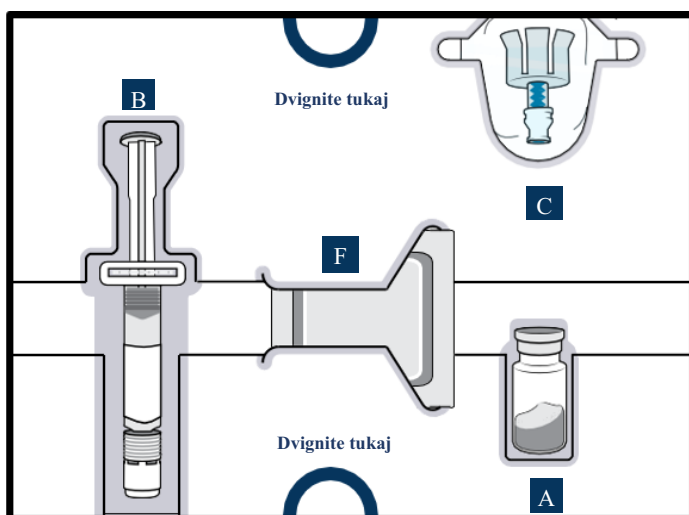
Predmeti na zgornjem pladnju so namenjeni mešanju zdravila.

A viala z zdravilom

B napolnjena injekcijska brizga (vehikel)

C nastavek za vialo

F alkoholni zloženci



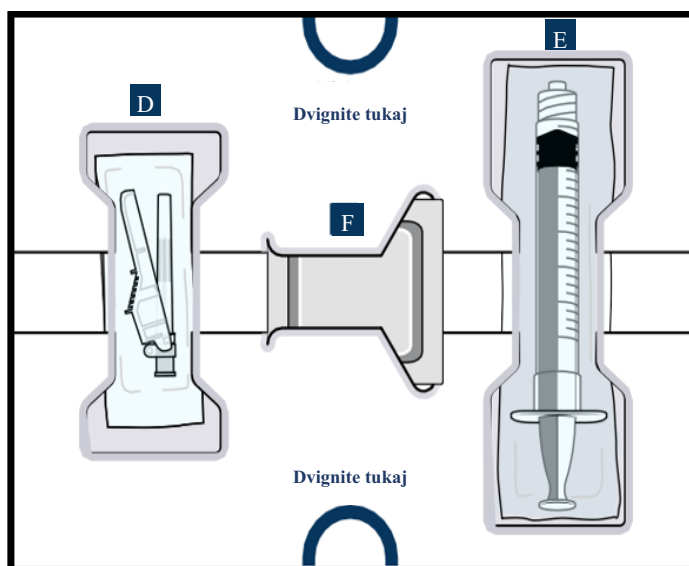
Spodnji pladenj

Predmeti na spodnjem pladnju so namenjeni injiciranju zdravila.

D igla

E odmerna brizga za injiciranje

F alkoholni zloženci



Pomembno: Ne uporabljajte zdravila Winrevair, dokler specializirani zdravstveni delavec vam ali vašemu negovalcu ne pokaže pravilnega načina za pripravo in injiciranje tega zdravila. Pred uporabo zdravila Winrevair preberite **Navodila za uporabo**.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA ZGORNJEM PLADNJU ŠKATLE

Komplet z eno 60-mg vialo

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

A

B

C

F

Dvignite tukaj

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA SPODNJEM PLADNJU ŠKATLE

Komplet z eno 60-mg vialo

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

D

E

F

Dvignite tukaj

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA NALEPKI VIALE

Komplet z eno 60-mg vialo

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Winrevair 60 mg prašek za injekcijo
sotatercept
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

60 mg

6. DRUGI PODATKI

MSD

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA NALEPKI NAPOLNJENE
INJEKCIJSKE BRIZGE**

Komplet z eno 60-mg vialo

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za zdravilo Winrevair 60 mg

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,3 ml

6. DRUGI PODATKI

MSD

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI – ZUNANJA ŠKATLA

Komplet z dvema 60-mg vialama

1. IME ZDRAVILA

Winrevair 60 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
sotatercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 60 mg sotatercepta. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 50 mg/ml in izvleči je mogoče 2,4 ml.

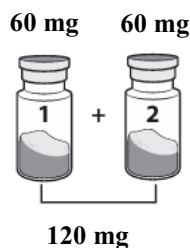
3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat (E330), natrijev citrat (E331), polisorbat 80 (E433), saharoza, voda za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2 viali po 60 mg (prašek), 2 napolnjeni injekcijski brizgi (vehikel), 2 nastavka za vialo, 1 odmerna brizga, 1 igla, 8 alkoholnih zložencev



5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo za uporabo in knjižico z navodili!

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1850/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

winrevair 2 x 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

19. DRUGO – PODATKI NA NOTRANJEM ZAVIHKU ŠKATLE

Zgornji pladenj

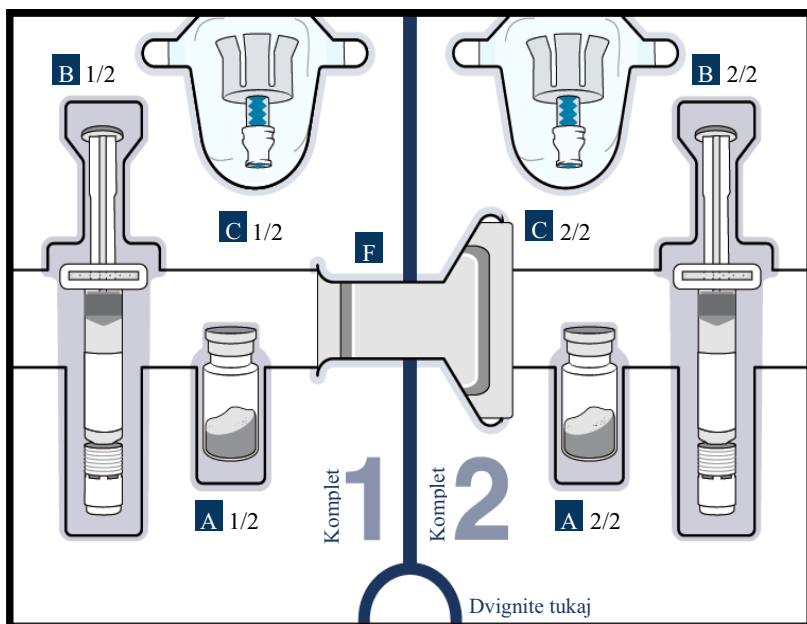
Predmeti na zgornjem pladnju so namenjeni mešanju zdravila.

A viala z zdravilom

B napolnjena injekcijska brizga (vehikel)

C nastavek za vialo

F alkoholni zloženci



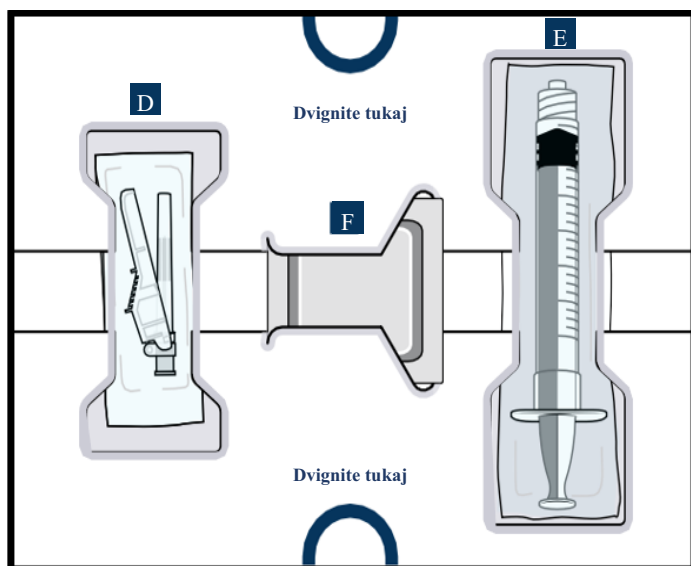
Spodnji pladenj

Predmeti na spodnjem pladnju so namenjeni injiciranju zdravila.

D igla

E odmerna brizga za injiciranje

F alkoholni zloženci



Pomembno: Ne uporabljajte zdravila Winrevair, dokler specializirani zdravstveni delavec vam ali vašemu negovalcu ne pokaže pravičnega načina za pripravo in injiciranje tega zdravila. Pred uporabo zdravila Winrevair preberite Navodila za uporabo.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA ZGORNJEM PLADNJU ŠKATLE

Komplet z dvema 60-mg vialama

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Komplet 1

1/2 A

1/2 B

1/2 C

F

Komplet 2

2/2 A

2/2 B

2/2 C

Dvignite tukaj

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA SPODNJEM PLADNJU ŠKATLE

Komplet z dvema 60-mg vialama

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

D

E

F

Dvignite tukaj

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA NALEPKI VIALE

Komplet z dvema 60-mg vialama

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Winrevair 60 mg prašek za injekcijo
sotatercept
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

60 mg

6. DRUGI PODATKI

MSD

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA NALEPKI NAPOLNJENE
INJEKCIJSKE BRIZGE**

Komplet z dvema 60 mg vialama

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za zdravilo Winrevair 60 mg

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,3 ml

6. DRUGI PODATKI

MSD

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI – ZUNANJA ŠKATLA

Pakiranje z eno 45-mg vialo

1. IME ZDRAVILA

Winrevair 45 mg prašek za raztopino za injiciranje
sotatercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 45 mg sotatercepta. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 50 mg/ml in izvleči je mogoče 0,9 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat (E330), natrijev citrat (E331), polisorbat 80 (E433), saharoza.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje

1 viala s 45 mg

45 mg



5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1850/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA NALEPKI VIALE

Pakiranje z eno 45-mg vialo

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Winrevair 45 mg prašek za injekcijo
sotatercept
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

45 mg

6. DRUGI PODATKI

MSD

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI – ZUNANJA ŠKATLA

Pakiranje z dvema 45-mg vialama

1. IME ZDRAVILA

Winrevair 45 mg prašek za raztopino za injiciranje
sotatercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 45 mg sotatercepta. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 50 mg/ml in izvleči je mogoče 1,8 ml.

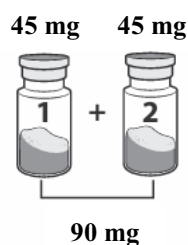
3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat (E330), natrijev citrat (E331), polisorbat 80 (E433), saharoza.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje

2 viali po 45 mg



5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1850/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA NALEPKI VIALE

Pakiranje z dvema 45-mg vialama

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Winrevair 45 mg prašek za injekcijo
sotatercept
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

45 mg

6. DRUGI PODATKI

MSD

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI – ZUNANJA ŠKATLA

Pakiranje z eno 60-mg vialo

1. IME ZDRAVILA

Winrevair 60 mg prašek za raztopino za injiciranje
sotatercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 60 mg sotatercepta. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 50 mg/ml in izvleči je mogoče 1,2 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat (E330), natrijev citrat (E331), polisorbat 80 (E433), saharoza.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje

1 viala s 60 mg

60 mg



5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1850/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA NALEPKI VIALE

Pakiranje z eno 60-mg vialo

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Winrevair 60 mg prašek za injekcijo
sotatercept
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

60 mg

6. DRUGI PODATKI

MSD

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI – ZUNANJA ŠKATLA

Pakiranje z dvema 60-mg vialama

1. IME ZDRAVILA

Winrevair 60 mg prašek za raztopino za injiciranje
sotatercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 60 mg sotatercepta. Koncentracija rekonstituirane raztopine je 50 mg/ml in izvleči je mogoče 2,4 ml.

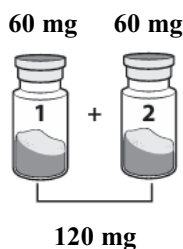
3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat (E330), natrijev citrat (E331), polisorbit 80 (E433), saharoza.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje

2 viali po 60 mg



5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1850/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA NALEPKI VIALE

Pakiranje z dvema 60-mg vialama

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Winrevair 60 mg prašek za injekcijo
sotatercept
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

60 mg

6. DRUGI PODATKI

MSD

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Winrevair 45 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje Winrevair 60 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje sotatercept

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Winrevair in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Winrevair
3. Kako uporabljati zdravilo Winrevair
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Winrevair
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Winrevair in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Winrevair vsebuje učinkovino sotatercept.

Uporablja se skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) pri **odraslih**. PAH je vrsta visokega krvnega tlaka v pljučnih arterijah. Pri PAH se te arterije zožijo, zato srce težje črpa kri skozi, kar lahko povzroči simptome, kot so na primer utrujenost, omotica in težko dihanje.

Zdravilo Winrevair deluje na vzroke PAH, ki so odgovorni za zoženje pljučnih arterij, s čimer srcu olajša črpanje krvi v pljuča in upočasni napredovanje bolezni. Ublaži lahko simptome PAH, vam pomaga živeti dlje in zmanjša potrebo po presaditvi pljuč ali hospitalizaciji (zdravljenje v bolnišnici) zaradi PAH.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Winrevair

Ne uporabljajte zdravila Winrevair

- če ste alergični na sotatercept ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate večkrat zelo majhno število trombocitov v krvi.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Winrevair lahko zviša vrednost hemoglobina v krvi, zmanjša število trombocitov v krvi ali poveča tveganje za resne krvavitve.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom pred in med uporabo zdravila Winrevair, če imate:

- **visoko vrednost hemoglobina v krvi** (to je beljakovina v rdečih krvnih celicah, ki prenaša kisik).

To lahko poveča verjetnost za nastanek krvnega strdka, ki lahko zamaši krvno žilo. Zdravnik bo spremljal vrednosti hemoglobina z rednimi preiskavami krvi pred vsakim od prvih 5 odmerkov zdravila Winrevair ali po potrebi tudi dlje pred vsakim odmerkom ter redno, medtem ko uporabljate to zdravilo.

- **majhno število trombocitov v krvi** (to so krvne celice, ki pomagajo pri strjevanju krvi). To lahko povzroči večjo nagnjenost k nastanku podplutb, dolgotrajno krvavitev iz ureznin in krvavitve iz nosu. Zdravnik bo spremljal število trombocitov z rednimi preiskavami krvi pred vsakim od prvih 5 odmerkov zdravila Winrevair ali po potrebi tudi dlje pred vsakim odmerkom ter redno, medtem ko uporabljate to zdravilo. Če imate večkrat zelo majhno število trombocitov v krvi, zdravnik ne bo začel zdravljenja s tem zdravilom.

- **znake in simptome resne krvavitve:**

- | | |
|---|---|
| - trdovraten glavobol | - svetlordečo kri v izbruhani vsebini ali izkašljanem izpljunku |
| - občutek siljenja na bruhanje (navzea) | - trdovratne krče v trebuhu |
| - šibkost | - hude bolečine v hrbtu |
| - črno ali smolasto blato | - nenavadno močno menstruacijsko krvavitev |
| - kri v blatu | |

To so znaki in simptomi resnih krvavitev, ki se lahko pojavijo, če prejimate zdravilo Winrevair, in se bolj verjetno pojavijo, če zdravilo Winrevair prejimate skupaj z določenimi drugimi zdravili. Zdravnik vam bo povedal, kako jih prepoznate. Posvetujte se z zdravnikom, če opazite katerega koli od naštetih znakov ali simptomov. Resne krvavitve lahko povzročijo hospitalizacijo, potrebo po transfuziji krvi ali druge načine zdravljenja in so lahko življenjsko ogrožajoče.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Ni znano, ali je to zdravilo pri osebah, mlajših od 18 let, varno in učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo Winrevair

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo.

Nosečnost:

Zdravilo Winrevair lahko škoduje nerojenemu otroku.

Uporaba tega zdravila med nosečnostjo ni priporočljiva. Zdravnik vas mora pred začetkom zdravljenja poslati na test nosečnosti, med zdravljenjem in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Winrevair pa morate uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Z zdravnikom ali farmacevtom se posvetujte o metodah kontracepcije, ki so primerne za vas.

Če med uporabo tega zdravila zanosite ali menite, da bi lahko bili noseči, takoj obvestite zdravnika.

Dojenje:

Ni znano, ali zdravilo Winrevair prehaja v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom Winrevair in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila ne dojite. Z zdravnikom ali farmacevtom se posvetujte o najboljšem načinu hranjenja vašega dojenčka.

Plodnost:

Zdravilo Winrevair lahko zmanjša plodnost žensk in moških.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Winrevair vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Winrevair vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,20 mg polisorbata 80 v mililitru rekonstituirane raztopine. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Winrevair

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Priporočena odmerna shema je ena injekcija na 3 tedne.

Vaš odmerek

- Vaš odmerek zdravila Winrevair je odvisen od vaše telesne mase in krvnih preiskav. Zdravljenje boste začeli z odmerkom 0,3 mg/kg, ki bo povečan na 0,7 mg/kg.
- Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila Winrevair morate uporabiti in kdaj ga morate uporabiti. Zelo pomembno je, da upoštevate zdravnikova navodila.
- Zdravila Winrevair ne uporabljajte pogosteje, kot vam naroči zdravnik. Če niste prepričani, kdaj uporabiti zdravilo Winrevair, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik bo spremljal vaš odmerek

- Zdravnik bo opravil preiskave krvi pred vsakim od prvih 5 odmerkov zdravila Winrevair ali po potrebi tudi dlje pred vsakim odmerkom ter redno, medtem ko uporabljate to zdravilo. Tako vas bo zdravnik lahko spremljal in določil za vas najprimernejši odmerek.
- Zdravnik lahko spremeni odmerek, odloži zdravljenje ali z zdravljenjem preneha glede na to, kako se odzivate na zdravilo Winrevair.

Kako boste uporabljali zdravilo Winrevair

Zdravilo Winrevair boste uporabljali kot podkožno injekcijo (subkutano injekcijo (s.c.)) le na naslednjih dveh mestih injiciranja:

- **na trebuhu** vsaj 5 cm stran od popka **ali**
- **na zgornjem delu stegna.**

Opomba: Če vam injekcijo da zdravnik ali medicinska sestra, lahko zdravilo injicirata tudi v nadlaket, ker sta usposobljena, da to pravilno izvedeta.

Preden uporabite zdravilo Winrevair

- Če zdravnik presodi, da si lahko injekcije zdravila Winrevair doma dajete sami ali vam jih daje vaš negovalec, morate vi oziroma negovalec opraviti usposabljanje. Na usposabljanju vas bodo naučili pravilne priprave in injiciranja zdravila Winrevair. Ne poskušajte si injicirati zdravila Winrevair, dokler vam zdravnik ne pokaže, kako to pravilno izvedete.
- Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila Winrevair morate uporabiti in kdaj ga morate uporabiti.
- **Preberite knjižico "Navodila za uporabo",** ki je, kot del pakiranja, priložena zdravilu Winrevair.

Če ste uporabili manjši ali večji odmerek zdravila Winrevair, kot bi smeli

Če ste uporabili manjši ali večji odmerek zdravila Winrevair, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Winrevair

Če izpustite predpisani odmerek zdravila Winrevair in so pretekli manj kot 3 dnevi od takrat, ko bi ga morali uporabiti, ga uporabite nemudoma in za naslednje odmerke upoštevajte običajni urnik. Če izpustite predpisani odmerek zdravila Winrevair in so od takrat, ko bi ga morali uporabiti, pretekli že več kot 3 dnevi, je treba vaš urnik injiciranja spremeniti. Za navodila o tem se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Winrevair

Odmerka zdravila Winrevair ne spreminjajte in ga ne prenehajte uporabljati, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki:

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če opazite:

- večjo nagnjenost k nastanku podplutb, dolgotrajno krvavitev iz ureznin ali krvavitve iz nosu. To so lahko znaki majhnega števila trombocitov (trombocitopenije). Ta se pokaže na krvnih preiskavah.

Poleg tega vam bo zdravnik redno opravljal preiskave krvi, da bo ugotovil, ali imate:

- visoko vrednost hemoglobina

Zgoraj navedeni neželeni učinki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 oseb.

Drugi možni neželeni učinki:

Če opazite kar koli od naslednjega, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- glavobol
- krvavitve iz nosu (epistaksa)
- pajkaste vene ali drobne krvne žilice, ki so videti kot rožnate ali rdeče črte na koži (teleangiiektazije)
- driska
- omotica
- izpuščaj na koži
- krvavitev dlesni
- bolečine v hrbtu
- krvavitev iz prebavnega trakta (želodec, črevo ali danka), ki se lahko kaže kot kri v izbruhani vsebini ali blatu

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- visok krvni tlak
- pordelost kože
- svetlejše ali bele lise na koži (hipopigmentacija kože)
- srbenje na mestu injiciranja
- okužba sečil (ledvic, mehurja ali sečnice), ki lahko povzroči bolečine v spodnjem delu hrbta ali trebuhu ter pekoč občutek med uriniranjem
- krhke ali razširjene krvne žile v debelem črevesu (arterio-venske malformacije v kolonu)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb):

- pljučni spoj (stanje, pri katerem kri zaobide normalno pot skozi pljuča, kar lahko povzroči zmanjšano oskrbo telesa s kisikom)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- kopičenje tekočine okoli srca (perikardialni izliv)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Winrevair

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo morate injicirati takoj po tem, ko prašek zdravila zmešate s sterilno vodo za injekcije, vsekakor pa ne kasneje kot 4 ure po mešanju.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Winrevair

- Učinkovina je sotatercept. Ena viala vsebuje 45 mg ali 60 mg sotatercepta. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 50 mg sotatercepta.
- Druge sestavine zdravila so:
 - v prašku: citronska kislina monohidrat (E330), natrijev citrat (E331) (glejte poglavje 2 "Zdravilo Winrevair vsebuje natrij"), polisorbit 80 (E433) (glejte poglavje 2 "Zdravilo Winrevair vsebuje polisorbit 80") in saharoza.
 - v vehiklu: voda za injekcije.

Izgled zdravila Winrevair in vsebina pakiranja

Zdravilo Winrevair je prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo). Bel do skoraj bel prašek je na voljo v 2-ml stekleni viali, ki vsebuje 45 mg ali 60 mg sotatercepta. Vehikel je bistra in brezbarvna voda za injekcije v napolnjeni injekcijski brizgi po 1 ml ali 1,3 ml.

Zdravilo Winrevair 45 mg je na voljo v:

- pakiranju z 1 vialo s 45 mg (prašek), 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z 1,0 ml (vehikel), 1 nastavkom za vialo, 1 odmerno brizgo, 1 iglo in 4 alkoholnimi zloženci.
- pakiranju z 2 vialama po 45 mg (prašek), 2 napolnjenima injekcijskima brizgama po 1,0 ml (vehikel), 2 nastavkoma za vialo, 1 odmerno brizgo, 1 iglo in 8 alkoholnimi zloženci.

Zdravilo Winrevair 60 mg je na voljo v:

- pakiranju z 1 vialo s 60 mg (prašek), 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z 1,3 ml (vehikel), 1 nastavkom za vialo, 1 odmerno brizgo, 1 iglo in 4 alkoholnimi zloženci.
- pakiranju z 2 vialama po 60 mg (prašek), 2 napolnjenima injekcijskima brizgama po 1,3 ml (vehikel), 2 nastavkoma za vialo, 1 odmerno brizgo, 1 iglo in 8 alkoholnimi zloženci.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Winrevair prašek in vehikel za raztopino za injiciranje je treba pred uporabo rekonstituirati in ga dati v enkratni injekciji glede na bolnikovo telesno maso (glejte poglavje 4.2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila za priporočeno shemo odmerjanja).

Za podrobna navodila, ki korak za korakom pojasnjujejo pripravo in dajanje zdravila Winrevair prašek in vehikel za raztopino za injiciranje, glejte priloženo knjižico Navodila za uporabo, ki je na voljo skupaj s tem navodilom. Spodaj je podan pregled navodil za rekonstitucijo in uporabo.

Navodila za rekonstitucijo

- Komplet vzemite iz hladilnika in počakajte 15 minut, da napolnjena injekcijska brizga/brizge in zdravilo pred pripravo dosežejo sobno temperaturo.
- Vialo preverite, da se prepričate, da zdravilu ni potekel rok uporabnosti. Prašek mora biti bele do skoraj bele barve in je lahko videti kot cela ali razlomljena pogača.
- Pokrovček odstranite z viala s praškom in gumijasti zamašek viala obrišite z alkoholnim zložencem.
- Nastavek za vialo namestite na vialo.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo preglejte glede poškodb in puščanja, preglejte tudi sterilno vodo v brizgi in se prepričajte, da ne vsebuje vidnih delcev.
- Pokrovček napolnjene injekcijske brizge odlomite in brizgo namestite na nastavek za vialo.
- Vso sterilno vodo vbrizgajte iz nameščene brizge v vialo s praškom:
 - Napolnjena injekcijska brizga, ki je priložena 45-mg viali, vsebuje 1,0 ml sterilne vode.
 - Napolnjena injekcijska brizga, ki je priložena 60-mg viali, vsebuje 1,3 ml sterilne vode.Po rekonstituciji lahko 45-mg viala zagotovi le odmerek do 0,9 ml zdravila in 60-mg viala le odmerek do 1,2 ml zdravila. Končna koncentracija po rekonstituciji je 50 mg/ml.
- Vialo nežno vrtite, da boste rekonstituirali zdravilo. Ne stresajte in ne mešajte s silo.
- Vialo pustite stati do 3 minute, da mehurčki izginejo.
- Rekonstituirano raztopino preglejte. Če je rekonstituirana raztopina pravilno premešana, mora biti bistra do opalescentna in brezbarvna do rahlo rjavkastorumen in ne sme vsebovati grudic ali praška.
- Brizgo odvijte z nastavka za vialo in izpraznjeno brizgo zavržite.
- Če je predpisan komplet z 2 vialama, ponovite korake v tem razdelku, da boste pripravili še drugo vialo.
- Rekonstituirano raztopino uporabite čim prej in ne več kot 4 ure po rekonstituciji.

Priprava odmerne brizge

- Pred pripravo odmerne brizge preglejte rekonstituirano raztopino. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do opalescentna in brezbarvna do rahlo rjavkastorumen in ne sme vsebovati grudic ali praška.
- Nastavek za vialo obrišite z alkoholnim zložencem.
- Odmerno brizgo vzemite iz njene ovojnine in jo namestite na nastavek za vialo.
- Brizgo in vialo obrnite navzdol in izvlecite ustrezen volumen za injiciranje na podlagi bolnikove telesne mase.
 - Če količina odmerka zahteva uporabo dveh vial, izvlecite celotno vsebino prve viala in počasi prenesite celotno vsebino v drugo vialo, da boste zagotovili točnost odmerka.
 - Brizgo in vialo obrnite navzdol in izvlecite potrebno količino zdravila.

- Če je treba, bat potisnite navznoter, da boste odstranili odvečno zdravilo ali zrak iz brizge.
- Brizgo odstranite z nastavka za vialo in nanjo namestite iglo.

Navodila za dajanje zdravila

Zdravilo Winrevair je treba dati v eni subkutani injekciji.

- Izberite mesto injiciranja na trebuhu (vsaj 5 cm stran od popka), zgornjem delu stegna ali nadlakti in izbrano mesto obrišite z alkoholnim zložencem. Za vsako injiciranje izberite novo mesto injiciranja, ki ne sme biti zabrazgotinjeno, občutljivo ali podpluto.
 - Če bo zdravilo injiciral bolnik ali negovalec, ga usposobite le za injiciranje v trebuh ali zgornji del stegna (glejte knjižico "**Navodila za uporabo**").
- Subkutano injicirajte.
- Izpraznjeno brizgo zavržite. Brizge ne uporabite ponovno.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Za navodila o sledljivost bioloških zdravil glejte poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Navodila za uporabo

Winrevair 45 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (pakiranje z 1 vialo)
Winrevair 60 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (pakiranje z 1 vialo)
sotatercept

POMEMBNO: Pred uporabo preberite to knjižico.

Navodila za uporabo

Winrevair 45 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (pakiranje z 1 vialo)

Winrevair 60 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (pakiranje z 1 vialo)

Ta knjižica vsebuje navodila za pripravo in injiciranje zdravila Winrevair prašek in vehikel za raztopino za injiciranje. Navodilo za uporabo zdravila, ki je prav tako priloženo v pakiranju, vsebuje vse za vas pomembne informacije.

Odmerek na podlagi bolnikove telesne mase

Samo za subkutano (s.c.) injiciranje (injicirajte neposredno pod kožo)

Vsebina knjižice: **(Pomembno)**

Preden začnete	4
Pomembne informacije za zdravstvene delavce.....	5
Seznajte se s sestavnimi deli v pakiranju	6
Pomembne informacije, ki jih morate vedeti pred injiciranjem	8
Shranjevanje pakiranja	9
Začnite.....	10
- Prašek zdravila zmešajte v tekočo obliko	12
- Izlecite vaš predpisani odmerek	24
- Zdravilo injicirajte	34
Kako zavreči zdravilo Winrevair	36
Pogosto zastavljena vprašanja.....	38

Preden začnete

Preberite to knjižico

Ta navodila preberite od začetka do konca, preden prvič uporabite zdravilo Winrevair in prav tako pred vsako naslednjo uporabo, saj se lahko pojavijo nove informacije.

Začnite skupaj z zdravnikom ali medicinsko sestro

Zdravila Winrevair ne uporabljajte, dokler zdravnik ali medicinska sestra vam ali vašemu negovalcu ne pokaže pravilnega načina za pripravo in injiciranje. Zdravnik ali medicinska sestra vam mora pokazati, kako injicirati zdravilo Winrevair, preden ga prvič uporabite.

Imate vprašanja?

Če imate vprašanja o pravilnem načinu dajanja zdravila Winrevair ali potrebujete več informacij, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

! Pomembne informacije za zdravstvene delavce

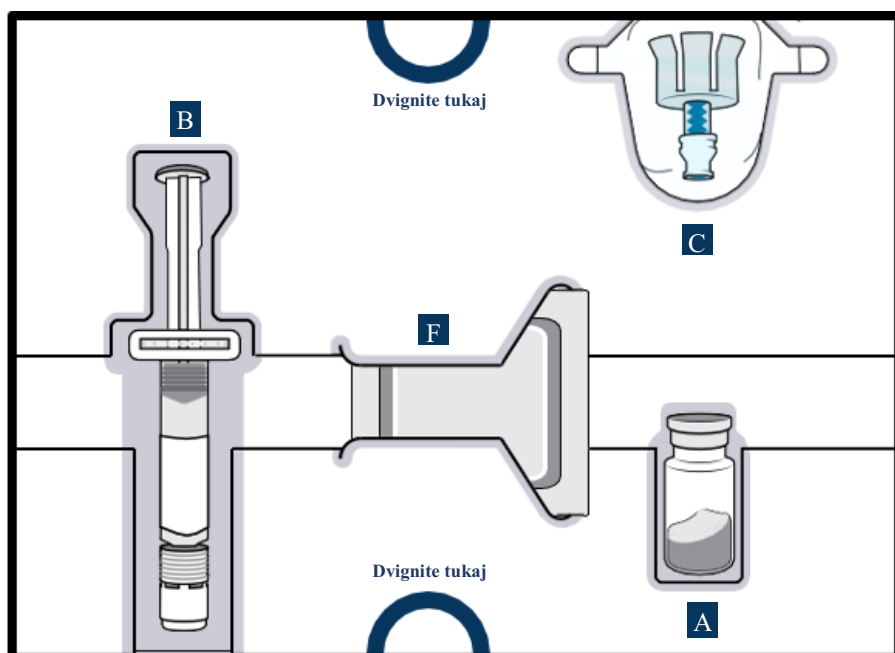
Zdravstveni delavec mora poskrbeti za usposabljanje o pravilni pripravi in injiciranju zdravila Winrevair, kot je po korakih navedeno v tej knjižici "Navodila za uporabo" (NZU). Presoditi mora tudi, ali je bolnik oziroma negovalec sposoben za samostojno pripravo in injiciranje zdravila Winrevair.

Preverite, da zna bolnik oziroma negovalec pravilno izvesti naslednje:

1. Zdravilo rekonstituirati
2. Odmeriti pravilno količino zdravila v skladu z bolnikovim receptom
3. Izbrati in pripraviti ustrezno mesto injiciranja
4. Subkutano injicirati zdravilo

Seznajte se s sestavnimi deli v pakiranju

Zgornji pladenj: Uporabite ga za **mešanje** zdravila



A 1 viala s praškom zdravila Winrevair

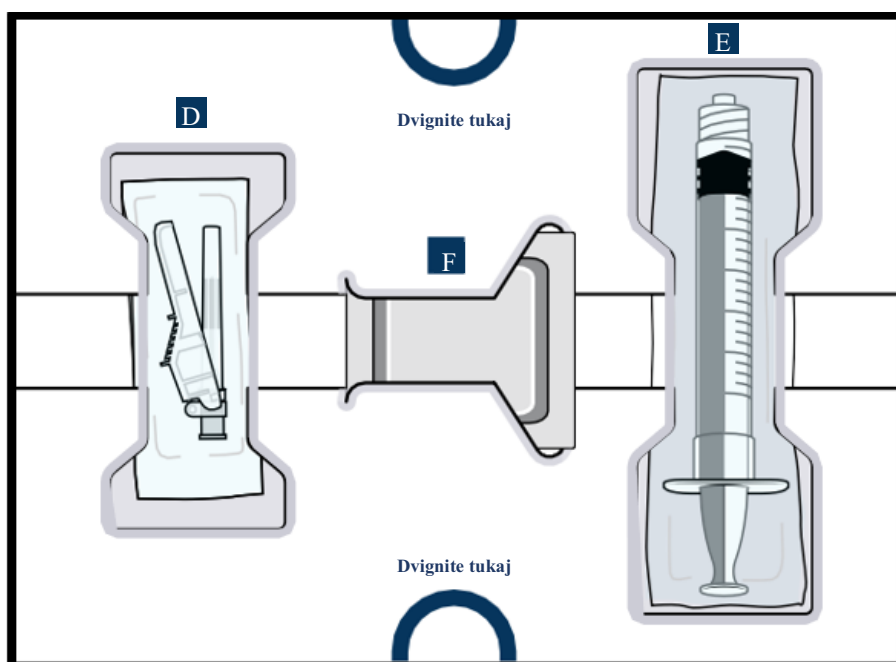


B 1 napolnjena injekcijska brizga (vehikel) s sterilno vodo za mešanje praška zdravila v tekočino

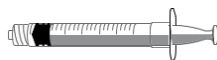


C 1 nastavek za vialo za povezavo vial in brizge

Spodnji pladenj: Uporabite ga za **injiciranje** zdravila



D ■ 1 igla za
injiciranje



E ■ 1 prazna odmerna brizga
za merjenje, odvzem in
injiciranje zdravila



F ■ 4 alkoholni zloženci
(po 2 na vsakem pladnju)

Pomembne informacije, ki jih morate vedeti pred injiciranjem

- Zdravilo morate zmešati, preden ga uporabite. Poskrbeti morate, da je pred injiciranjem prašek zdravila v viali popolnoma raztopljen.
- **Predpisani odmerek (količino v "ml") preverite vsakokrat, ko uporabite zdravilo. Vaš predpisani odmerek se lahko spremeni.**
- Za pripravo predpisanega odmerka uporabljajte samo material v pakiranju.
- Pakiranja ne odpirajte in zdravila ne mešajte, dokler niste pripravljeni, da ga uporabite.
- **Nobenega materiala ne uporabite ponovno.** Po injiciranju neuporabljeno zdravilo in uporabljen material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Za več informacij glejte strani 36-37.

Shranjevanje pakiranja

- Celotno pakiranje shranjujte v hladilniku, vendar ga ne zamrzujte.
- Zdravilo in material shranjujte v pakiranju in zaščiteno pred svetlobo.
- Pakiranje shranjujte nedosegljivo otrokom in domačim živalim.

Začnite

Vsakega bolnika oziroma negovalca, ki bo pripravljal in injiciral zdravilo Winrevair, mora specializirani zdravstveni delavec najprej usposobiti za to. Poleg tega mora oceniti, ali je bolnik oziroma negovalec

sposoben samostojno uporabljati zdravilo Winrevair.

1 Preverite zdravilo Winrevair in datum izteka roka uporabnosti

Pakiranje zdravila Winrevair vzemite iz hladilnika.

- ✓ **Preverite datum izteka roka uporabnosti ter ovojnino in material preglejte za morebitne znake poškodb.**

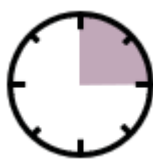
⚠ Če je rok uporabnosti pretekel ali so prisotne poškodbe, zdravila ne uporabite. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, da dobite novo pakiranje.

- ✓ **Preverite, da imate zdravilo, ki vam ga je predpisal zdravnik.**

2 Pustite, da pakiranje doseže sobno temperaturo. Pripravite material in si umijte roke.

Počakajte 15 minut, da se pakiranje ogreje na sobno temperaturo.

Injiciranje hladnega zdravila je bolj boleče.



15 minut

Skupaj s pakiranjem zberite naslednje predmete in poiščite čisto, ravno površino za pripravo odmerka in injiciranje.

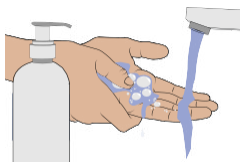


vsebnik za ostre
predmete



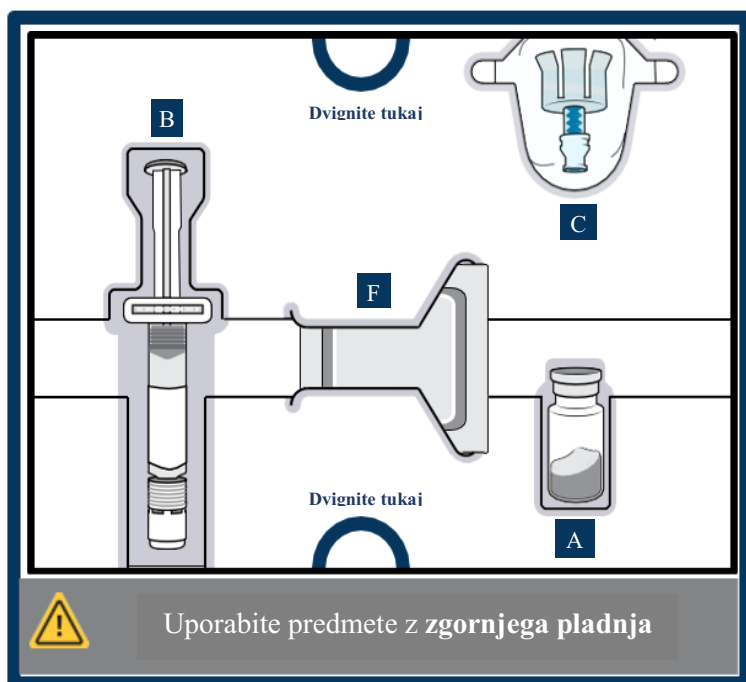
gaza, kosem
vate ali povoj

Roke si umijte z milom in vodo.

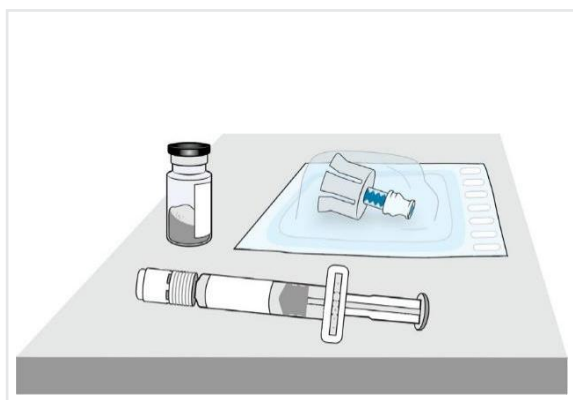


Prašek zdravila zmešajte v tekočo obliko (Zmešajte)

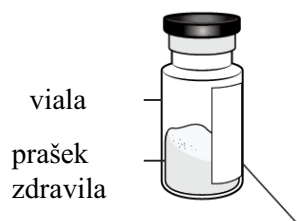
Začnite z zgornjim pladnjem



3 Iz pakiranja vzemite vialo, napolnjeno injekcijsko brizgo in nastavke za vialo



4a Preverite zdravilo in vialo



- ✓ Ni poškodovana?
- ✓ Ni vidnih delcev?
- ✓ Rok uporabnosti ni potekel?

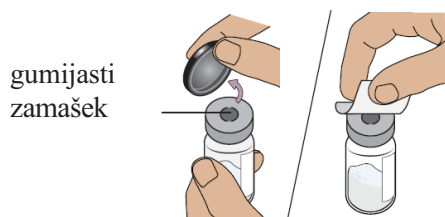
datum izteka roka uporabnosti

Preverite nalepko viala in **se prepričajte, da rok uporabnosti še ni potekel.**

Preglejte prašek zdravila. Prašek mora biti bele do skoraj bele barve in je lahko videti kot cela ali razlomljena pogača.

⚠ Ne uporabite ga, če mu je rok uporabnosti potekel, če je poškodovan ali so v njem vidni delci.

4b Odstranite plastični pokrovček in vialo očistite



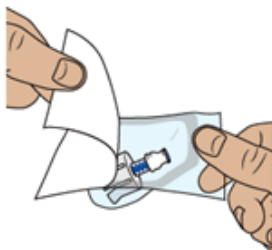
Snemite plastični pokrovček in z alkoholnim zložencem **očistite gumijasti zamašek na vrhu viale.**

⚠ Če pokrovček na viali manjka, zdravila ne uporabite.

⚠ Ne dotikajte se očiščenega gumijastega zamaška.

Vialo odložite na čisto, ravno površino.

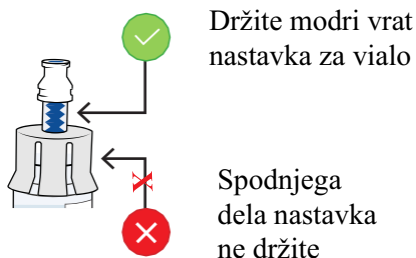
5a Nastavek za vialo poravnajte z vialo



Z ovojnine nastavka za vialo odlepите zaščito in ga iz nje odstranite.



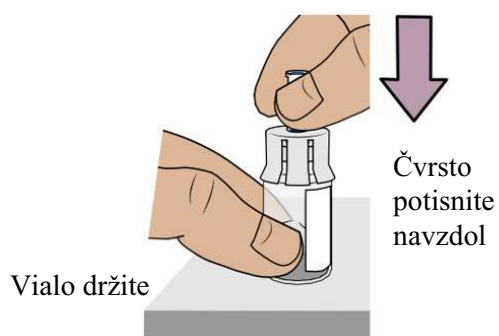
Za namestitev nastavka za vialo:



Držite modri vrat nastavka za vialo in nastavek za vialo poravnajte z vrhom viale.

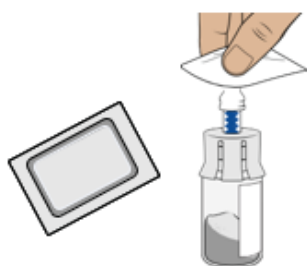
⚠ Ne dotikajte se notranjosti nastavka za vialo, da ga boste ohranili čistega in da se izognete stiku z ostrim predmetom.

5b Nastavek za vialo namestite na vialo



Vialo držite z eno roko. **Nastavek za vialo čvrsto potisnite navzdol**, da se zaskoči na svoje mesto (morda boste čutili nekaj upora).

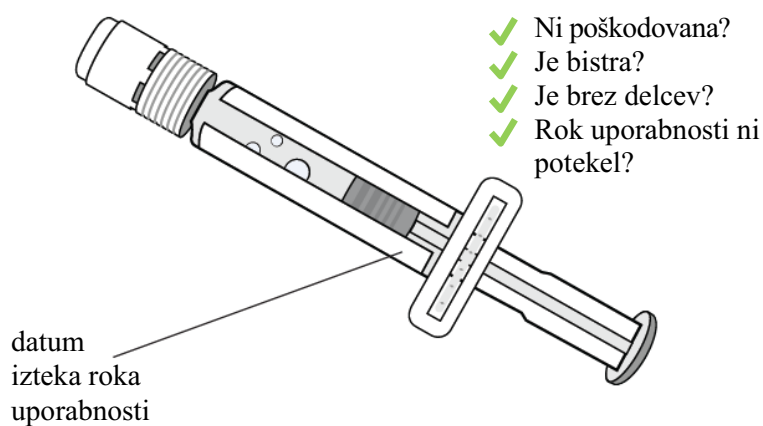
5c Očistite nastavek za vialo



Zgornji del nastavka za vialo očistite z alkoholnim zložencem.

6 Preverite napolnjeno injekcijsko brizgo

Preverite, da rok uporabnosti zdravila še ni potekel. Sterilno vodo v napolnjeni injekcijski brizgi pregledajte in se prepričajte, da je bistra.



⚠ Ne uporabite, če opazite grudice, delce, spremenjeno barvo ali če je rok uporabnosti že potekel.

7 Odlomite beli pokrovček napolnjene injekcijske brizge

Pokrovček napolnjene injekcijske brizge odlomite po perforaciji.



⚠ Ne dotikajte se konice napolnjene injekcijske brizge.

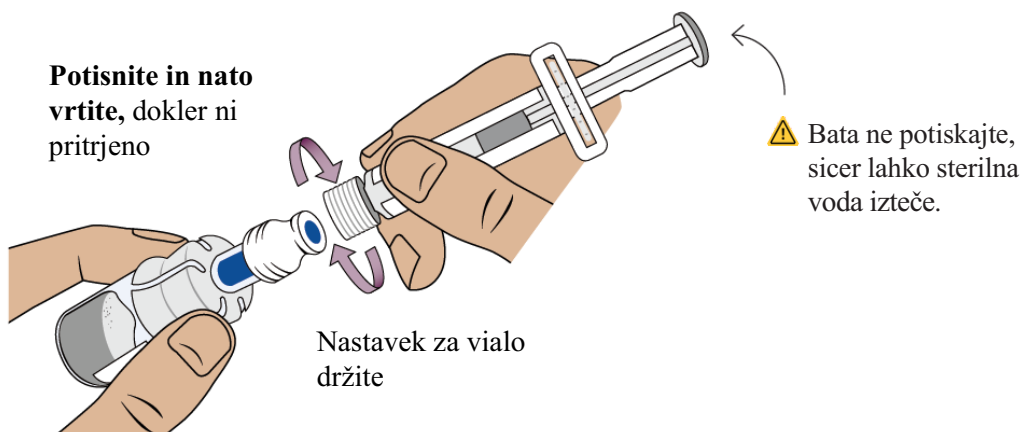
⚠ Bata ne potiskajte, sicer lahko sterilna voda izteče.

8 Napolnjeno injekcijsko brizgo pritrdite na nastavek za vialo

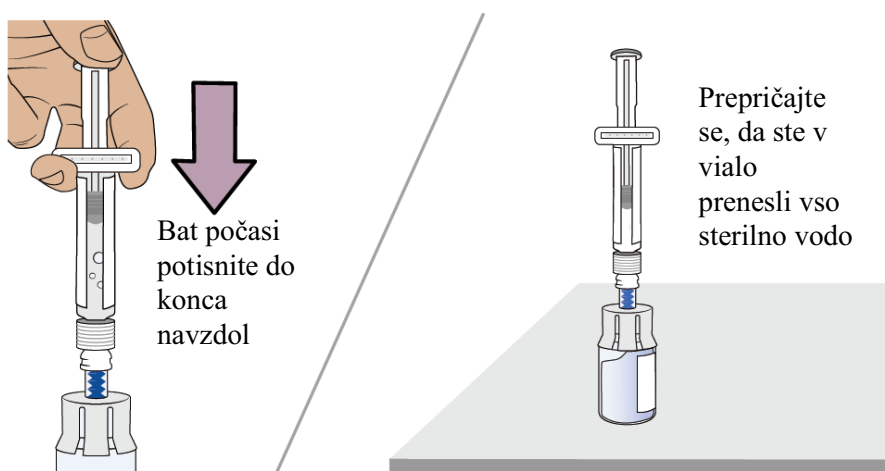
Zdaj vzemite vialo z zdravilom z nameščenim nastavkom za vialo.

Konico napolnjene injekcijske brizge poravnajte z modrim krožcem na nastavku za vialo.

Napolnjeno injekcijsko brizgo potisnite in zasukajte na nastavek za vialo, dokler je ne morete več obračati. Pazite, da boste med privijanjem držali nastavek za vialo.



9 Sterilno vodo prenesite iz napolnjene injekcijske brizge v vialo



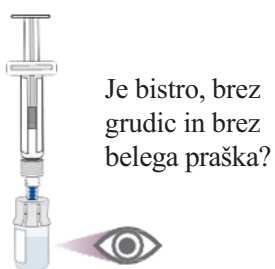
Bat *počasi* potisnite do konca navzdol, da boste v vialo prenesli vso sterilno vodo (bat se bo pomikal navzgor, to je normalno).

10 Vrtite, da boste premešali zdravilo

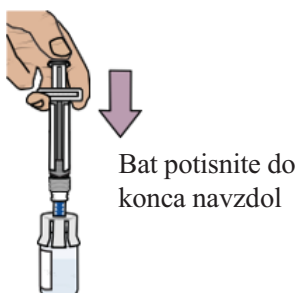


⚠ Vialo ne stresajte

Napolnjeno injekcijsko brizgo držite in **vialo nežno vrtite s krožnimi gibi**, dokler se prašek povsem ne raztopi. To lahko traja do **2 minuti**. **Ne stresajte in ne mešajte s silo.**

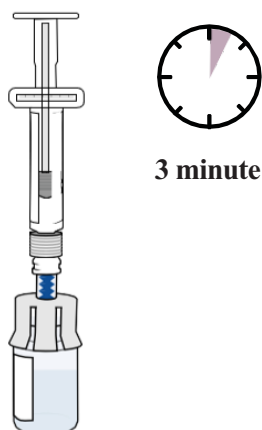


Ko je zdravilo dobro zmešano, mora biti bistro. Če še ni, ta korak ponavljajte, dokler zdravilo ni bistro.



Bat ponovno potisnite navzdol in se prepričajte, da je vsa tekočina v viali, kajti nekaj tekočine se je lahko premaknilo nazaj v brizgo (bat se bo pomikal navzgor, to je normalno).

11 Počakajte, da mehurčki izginejo.



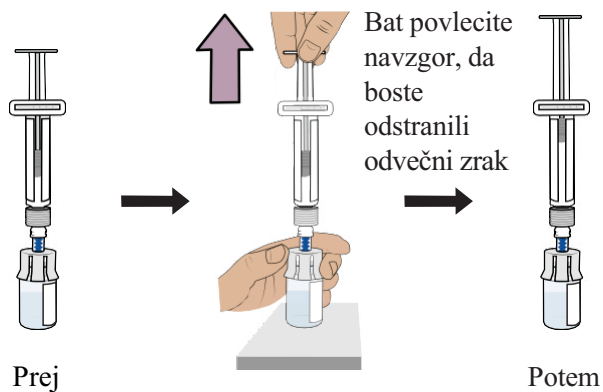
Vialo odložite in počakajte, da mehurčki izginejo.

To lahko traja do 3 minute.

- ⚠ Preden nadaljujete, se prepričajte, da je zdravilo v viali:
- ✓ bistro do opalescentno in brezbarvno do rahlo rjavkastorumeno,
 - ✓ ne vsebuje grudic ali praška,
 - ✓ v njem ni velikih mehurčkov.

Nič ni narobe, če je ob robovih viale nekaj rahle pene (majhnih mehurčkov).

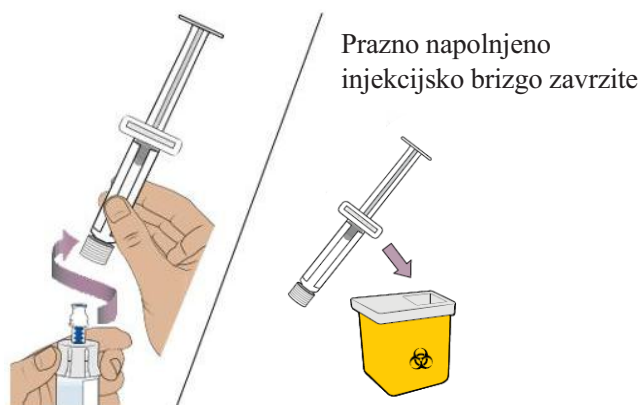
12 Vialo pripravite tako, da odstranite odvečni zrak



Medtem ko je viala obrnjena navzgor, **bat *previdno* povlecite navzgor** do vrha telesa brizge. Vendar pazite, da bata ne izvlečete iz brizge.

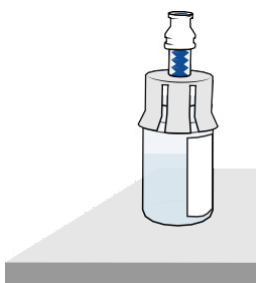
Nasvet: S tem korakom le izvlečete dodaten zrak iz viale, da zmanjšate tlak v njej in preprečite iztekanje zdravila med odstranitvijo brizge.

13 Napolnjeno injekcijsko brizgo odstranite z vial



Nastavek za vialo držite in brizgo odvijte z viala.

Brizgo zavržite v vsebnik za ostre predmete.

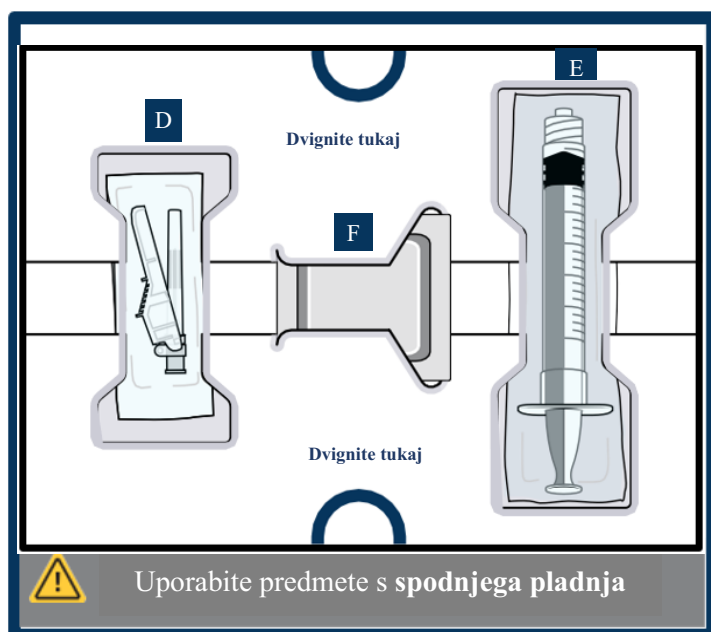


Vialo z zdravilom morate imeti pripravljeno in nared za uporabo v naslednjih korakih.

Izvlécite predpisani odmerek (Izvlécite)

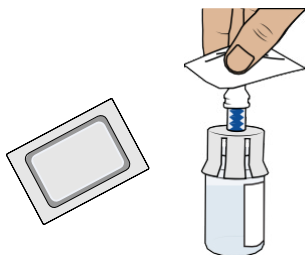
Za naslednje korake boste potrebovali:

- vialo z zmešanim zdravilom
- predmete s spodnjega pladnja



14 Očistite vrh nastavka za vialo

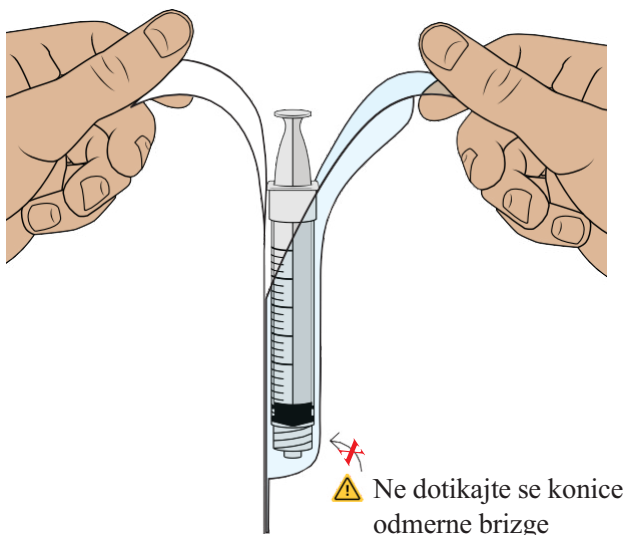
Z novim alkoholnim zložencem s spodnjega pladnja očistite vrh nastavka za vialo.



15 Iz ovojnine vzemite prazno odmerno brizgo

V spodnjem pladnju poiščite prazno odmerno brizgo in jo vzemite iz ovojnine.

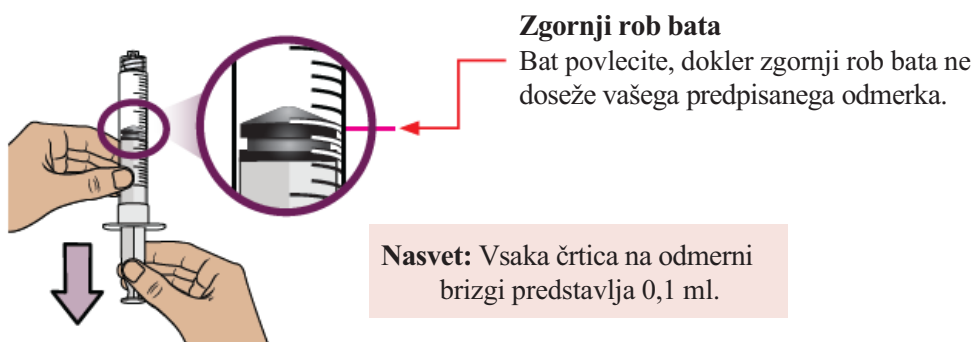
Odmerno brizgo boste uporabili za odvzem zdravila, ki ga potrebujete (na podlagi predpisanega odmerka).



16 V odmerno brizgo povlecite zrak

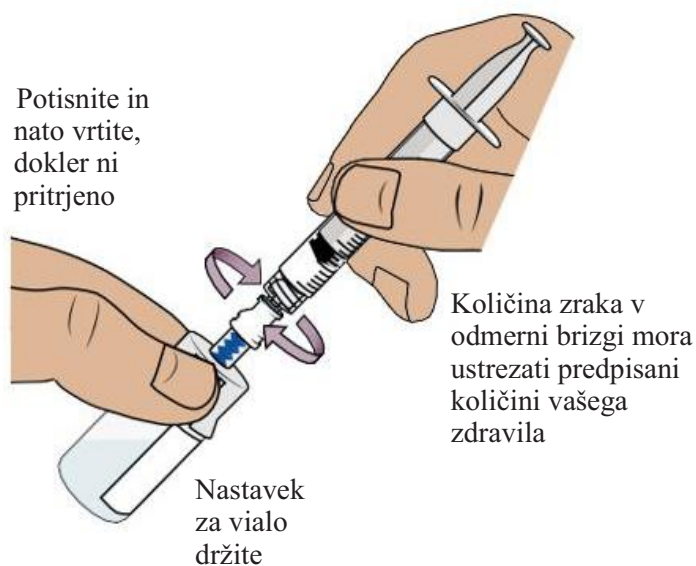
⚠ To morate narediti za izenačenje tlaka v viali in da dobite točen odmerek.

Odmerno brizgo držite pokonci in povlecite bat navzdol, **da boste v odmerno brizgo povlekli zrak. Ustavite se, ko dosežete količino v "ml", navedeno na receptu.**



17 Odmerno brizgo pritrdite na vialo

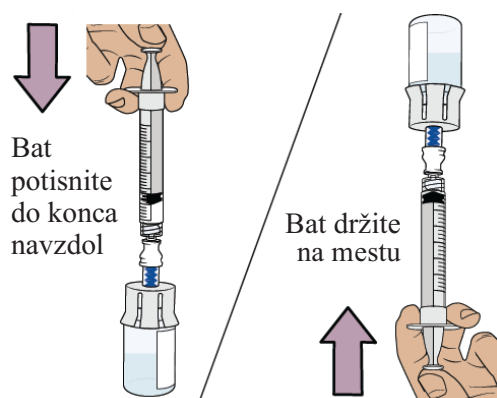
Medtem ko držite nastavek za vialo, nanj privijajte odmerno brizgo, dokler se ne ustavi.



18 Zrak potisnite v vialo, nato jo obrnite na glavo

Bat potisnite do konca navzdol, da boste v vialo potisnili ves zrak.

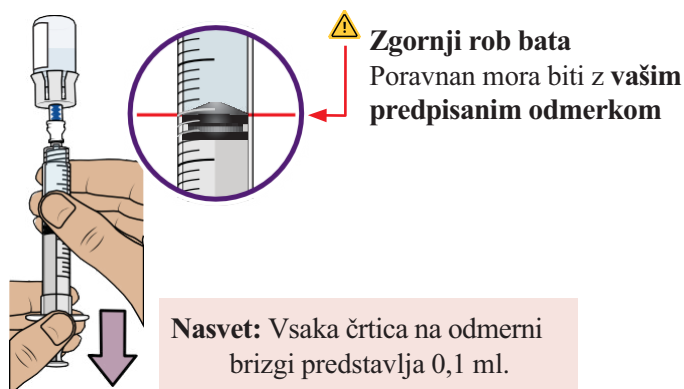
Potem s palcem **bat držite na mestu** in vialo obrnite na glavo.



19 Bat povlecite nazaj, da boste izvlekli odmerek

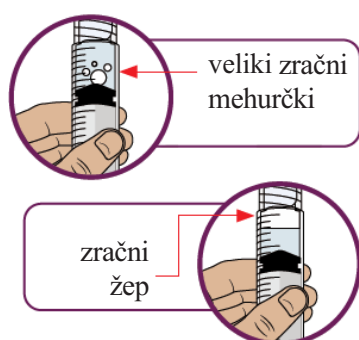
Medtem ko sta viala in odmerna brizga obrnjeni na glavo, **bat počasi povlecite nazaj**.

Ko dosežete **količino v "ml", navedeno na receptu**, se ustavite.



20 Preverite, ali so prisotni zračni mehurčki ali zračni žepi

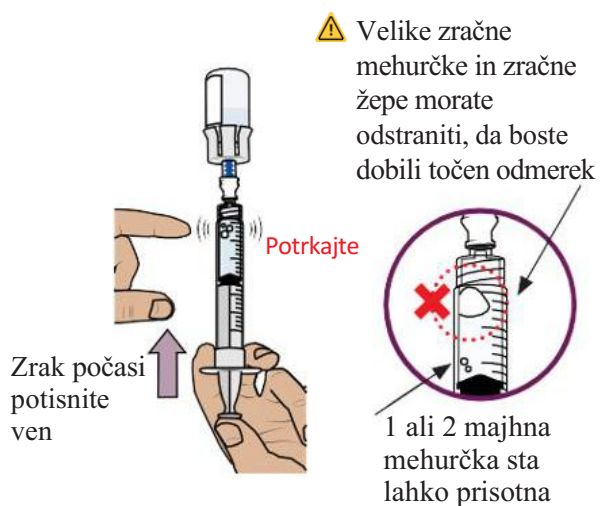
Preverite, ali so v brizgi veliki zračni mehurčki ali zračni žep. Odvečni zrak boste odstranili v naslednjih korakih.



21 Odstranite zračne mehurčke in zračne žepi

Če vidite zračne mehurčke ali zračni žep, potrkajte ob stran odmerne brizge, da se bo zrak pomaknil na vrh.

Bat počasi potisnite navzgor, da odstranite odvečni zrak.



22 Količino primerjajte s predpisanim odmerkom

Ko odstranite ves odvečni zrak, **količino primerjajte s predpisanim odmerkom.**

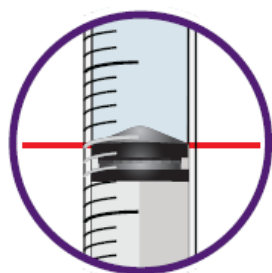
Če v brizgi nimate predpisane količine, bat *počasi* znova povlecite nazaj, da boste izvlekli več zdravila.



Ponavljajte korake od 19 do 21, dokler ne dosežete **predpisanega odmerka** in ni več vidnih velikih mehurčkov.

23 Preverite, da imate predpisani odmerek.

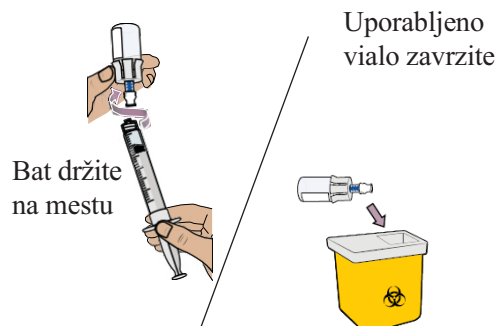
Preden nadaljujete, preverite, da imate v odmerni brizgi svoj predpisani odmerek.



Zgornji rob bata mora biti poravnan z **vašim predpisanim odmerkom**

⚠ Če se količina ne ujema z vašim predpisanim odmerkom, ponovite korake od 19 do 22.

24 Odmerno brizgo odstranite z vialo in jo odložite.



Bat držite na mestu

Uporabljeno vialo zavržite

Z eno roko bat držite na mestu. Z drugo roko držite nastavek za vialo in napolnjeno odmerno brizgo odvijte z vialo.

Vialo zavržite v vsebnik za ostre predmete.

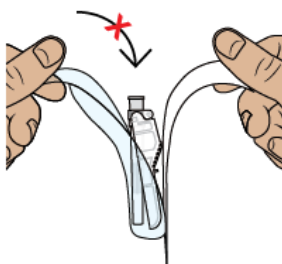


Napolnjeno odmerno brizgo položite na čisto, ravno površino.

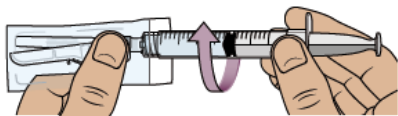
⚠ Ne dotikajte se konice odmerne brizge in pazite, da se konica ničesar ne dotakne.

25 Namestite injekcijsko iglo

⚠ Ne dotikajte se namestitvenega dela igle.



V spodnjem pladnju poiščite iglo in odprite njeno ovojnino.



Medtem ko je igla še v ovojni, **osnovni del igle primite in odmerno brizgo privijte nanjo**, dokler se ne ustavi. Ovojnino igle odstranite.

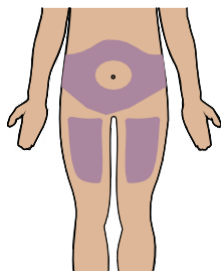


Varnostni ščitnik pomaknite stran od igle in proti brizgi pod prikazanim kotom.

Odmerno brizgo položite na čisto, ravno površino.

⚠ Pokrovčka igle ne snemite.

26 Izberite in očistite mesto injiciranja



Izberite mesto injiciranja na trebuhu ali zgornjem delu stegna. Če zdravilo injicirate v predel trebuha, se izognite predelu 5 cm okoli popka.

Za vsako injiciranje izberite drugo mesto.

⚠ Ne injicirajte v kožo, ki je poškodovana, ranjena, podpluta ali so na njej rdeče lise.

⚠ Ne injicirajte skozi oblačila.



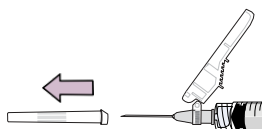
Mesto injiciranja očistite z novim alkoholnim zložencem.

⚠ Očiščenega mesta injiciranja se ne dotikajte več.

Zdaj ste pripravljeni za injiciranje zdravila.

Zdravilo injicirajte (Injicirajte)

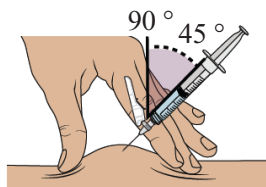
27 Zdravilo injicirajte



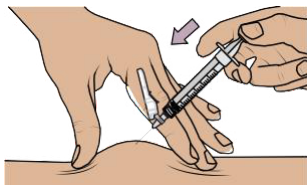
Pokrovček potegnite naravnost z igle.

Pokrovček zavržite.

⚠ Bata se ne dotikajte, dokler niste pripravljeni za injiciranje, da ne izgubite količine zdravila.

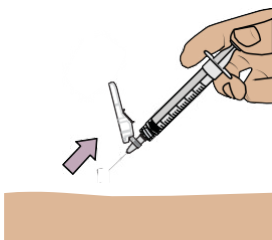


Kožo na mestu injiciranja rahlo **stisnite in držite kožno gubo**. Iglo z **rahlo sunkovitim gibom zabodite pod kotom od 45° do 90°**. To pomaga, da zdravilo injicirate neposredno pod kožo (podkožno ali subkutano injiciranje).

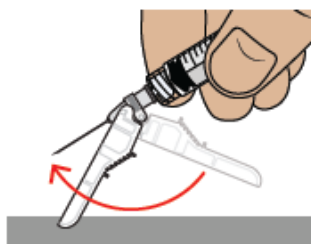


Bat s počasnim, stalnim pritiskom **potisnite** do konca navzdol, dokler odmerna brizga ni prazna. **Prepričajte se, da ste injicirali celotno količino zdravila.** Kožno gubo lahko sedaj izpustite.

⚠ Prste ves čas držite proč od igle.



Medtem ko držite bat potisnjen noter, **iglo potegnite iz kože** pod enakim kotom, kot ste jo vstavili.



Za ponovno namestitev varnostnega ščitnika le tega pritisnite ob ravno površino, dokler ne zaslišite "klik" in vidite, da je igla pokrita.



Odmerno brizgo in uporabljeni material zavržite v vsebnik za ostre predmete.

⚠ Igle ne odstranjujte z odmerne brizge

Kako zavreči zdravilo Winrevair

O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje. Upoštevajte lokalne predpise glede odstranjevanja, saj se lahko razlikujejo od spodnjih splošnih priporočil.

- Vse uporabljene vialo (vključno z morebitnim preostankom tekočine zdravila Winrevair), iglo, vialo, pokrovčke igle in uporabljene brizge zavržite v vsebnik za ostre predmete.
- Vial zdravila Winrevair, brizg ali igel ne zavržite v gospodinjske odpadke.
- **Nobenega materiala ne uporabite ponovno.** To zdravilo je le za enkratno uporabo in se ga sme uporabiti le enkrat.
- **Pomembno:** Vsebnik za ostre predmete shranjujte nedosegljivo otrokom in domačim živalim.



Če nimate vsebnika za ostre predmete, lahko uporabite kakšen vsebnik za gospodinjsko uporabo, ki pa mora:

- biti izdelan iz odporne plastike,
- imeti povsem prilegajoč se, proti prebadanju odporen pokrov, s katerim ga je mogoče zapreti brez možnosti, da bi ostri predmeti prišli iz njega,
- biti pokončen in stabilen med uporabo,
- biti odporen proti iztekanju in
- biti ustrezno označen z opozorilom, da vsebuje nevarne odpadke.

Ko je vsebnik skoraj poln, ga zavržite v skladu z lokalnimi predpisi za odstranjevanje takšnih odpadkov.

 Uporabljenega vsebnika ne uporabite ponovno

Pogosto zastavljena vprašanja

Kaj naj naredim, če krvavim na mestu injiciranja?

Na kožo takoj položite kosem vate ali povoj in rahlo pritisnite. Če se krvavitev ne ustavi, se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kje najdem navedeno svojo predpisano količino zdravila?

Vaša predpisana količina v "ml" je navedena na vašem receptu. Če predpisane količine ne najdete, se obrnite na zdravnika ali farmacevta.

Kaj naj naredim, če nekaj zdravila po nesreči pride na kožo ali delovno površino?

Predel takoj temeljito umijte z milom in vodo.

Kaj naj naredim, če nisem prepričan(a), da sem predpisani odmerek dal(a) pravilno?

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Kaj naj naredim, če se bat odmerne brizge samodejno premika, medtem ko želim izvleči zdravilo iz vial?

Naj vas ne skrbi, če se bat rahlo premika sam od sebe, medtem ko odmerno brizgo polnite z zdravilom.

Z eno roko **bat držite na mestu, da preprečite njegovo premikanje.**

Z drugo roko odvijte vialo z odmerne brizge. Ko jo odvijete, lahko bat varno izpustite.

Temu samodejnemu premikanju bata se izognete tako, da v vialo potisnete zrak, preden odmerno brizgo napolnite z zdravilom. Za podrobna navodila glejte korake od 16 do 23.

Kaj naj naredim, če so deli pakiranja poškodovani ali kako drugače okvarjeni (npr. spremenjene barve, motni, vsebujejo delce)?

Če so deli pakiranja poškodovani ali kako drugače okvarjeni, pakiranja ne uporabite. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, da dobite novo pakiranje.

Kaj naj naredim, če se zdravilo po mešanju in vrtenju ne zbistri?

Zdravila ne uporabite, če ste vialo z zdravilom vrteli približno 2 minuti in ste jo pustili stati še 3 minute, vsebina viala pa je še vedno motna ali so v njej grudice, prašek ali tuji delci. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, da dobite novo pakiranje.

Kaj naj naredim, če sterilna voda ne priteče iz napolnjene injekcijske brizge?

Preverite, ali je nastavek za vialo trdno pritrjen na vialo. Če ni, vialo primite in nastavek za vialo čvrsto potisnite navzdol, tako da zagotovite, da nastavek za vialo prebode gumijasti zamašek viala.

Kaj naj naredim, če mi kateri od predmetov iz pakiranja pade?

Ne uporabite nobenega dela, ki je poškodovan. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, da dobite novo pakiranje.

Ali lahko uporabim pakiranje, ki je ostalo izven hladilnika?

Če je bilo neuporabljeno pakiranje izven hladilnika dalj časa, se pred nadaljevanjem posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Ali moram premešano zdravilo uporabiti takoj?

Priporočamo, da zdravilo injicirate takoj po mešanju, vsekakor pa ne kasneje kot 4 ure po mešanju. Če so od mešanja pretekle že več kot 4 ure, neuporabljeno premešano zdravilo zavržite. Če imate vprašanja ali ste glede postopka negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kako lahko dobim pomoč pri pripravi in dajanju injekcije?

Če imate vprašanja o pravilni uporabi zdravila Winrevair ali potrebujete več informacij, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Za vse druge informacije o tem zdravilu se obrnite na zdravnika, farmacevta ali lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Podatke o lokalnem predstavništvu najdete v navodilu za uporabo zdravila.

Ta knjižica je bila nazadnje revidirana MM/LLLL

Navodila za uporabo

Winrevair 45 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (pakiranje z 2 vialama)

Winrevair 60 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (pakiranje z 2 vialama)
sotatercept

POMEMBNO: Pred uporabo preberite to knjižico.

Navodila za uporabo

Winrevair 45 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (pakiranje z 2 vialama)

Winrevair 60 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (pakiranje z 2 vialama)

Ta knjižica vsebuje navodila za pripravo in injiciranje zdravila Winrevair prašek in vehikel za raztopino za injiciranje. Navodilo za uporabo zdravila, ki je prav tako priloženo v pakiranju, vsebuje vse za vas pomembne informacije.

Odmerek na podlagi bolnikove telesne mase

Samo za subkutano (s.c.) injiciranje (injicirajte neposredno pod kožo)

Vsebina knjižice: **(Pomembno)**

Pomembne informacije za zdravstvene delavce.....	3
Preden začnete	4
Seznajte se s sestavnimi deli v pakiranju	6
Pomembne informacije, ki jih morate vedeti pred injiciranjem	8
Shranjevanje pakiranja	9
Začnite.....	10
- Prašek zdravila zmešajte v tekočo obliko	12
- Združite zdravili iz obeh vial	24
- Izvlecite vaš predpisani odmerek	30
- Zdravilo injicirajte	36
Kako zavreči zdravilo Winrevair	38
Pogosto zastavljena vprašanja	40

! Pomembne informacije za zdravstvene delavce

Zdravstveni delavec mora poskrbeti za usposabljanje o pravilni pripravi in injiciranju zdravila Winrevair, kot je po korakih navedeno v tej knjižici "Navodila za uporabo" (NZU). Presoditi mora tudi, ali je bolnik oziroma negovalec sposoben za samostojno pripravo in injiciranje zdravila Winrevair.

Preverite, da zna bolnik oziroma negovalec pravilno izvesti naslednje:

1. Zdravilo rekonstituirati
2. Združiti zdravili iz obeh vial
3. Odmeriti pravilno količino zdravila v skladu z bolnikovim receptom
4. Izbrati in pripraviti ustrezno mesto injiciranja
5. Subkutano injicirati zdravilo

Preden začnete

Preberite to knjižico

Ta navodila preberite od začetka do konca, preden prvič uporabite zdravilo Winrevair in prav tako pred vsako naslednjo uporabo, saj se lahko pojavijo nove informacije.

Začnite skupaj z zdravnikom ali medicinsko sestro

Zdravila Winrevair ne uporabljajte, dokler zdravnik ali medicinska sestra vam ali vašemu negovalcu ne pokaže pravilnega načina za pripravo in injiciranje. Zdravnik ali medicinska sestra vam mora pokazati, kako injicirati zdravilo Winrevair, preden ga prvič uporabite.

Imate vprašanja?

Če imate vprašanja o pravilnem načinu dajanja zdravila Winrevair ali potrebujete več informacij, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.



Kako uporabiti to zdravilo

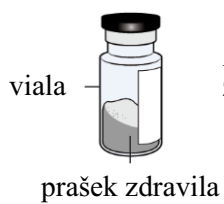
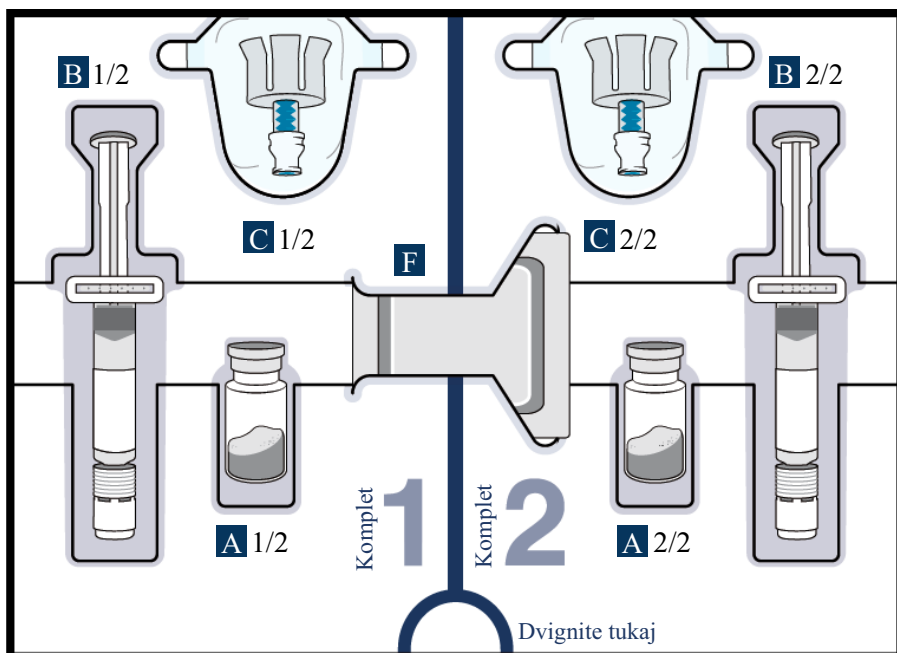
Pred injiciranjem preberite celotna navodila v tej knjižici, da zagotovite pravilen odmerek.

- **Zmešajte** zdravilo v viali 1
- **Zmešajte** zdravilo v viali 2
- **Združite** zdravilo iz obeh vial
- Iz viale 2 **izvlecite** vaš predpisani odmerek
- Nato boste pripravljeni za **injiciranje** zdravila

Nadaljujte na naslednjih straneh za navodila po korakih.

Seznajte se s sestavnimi deli v pakiranju

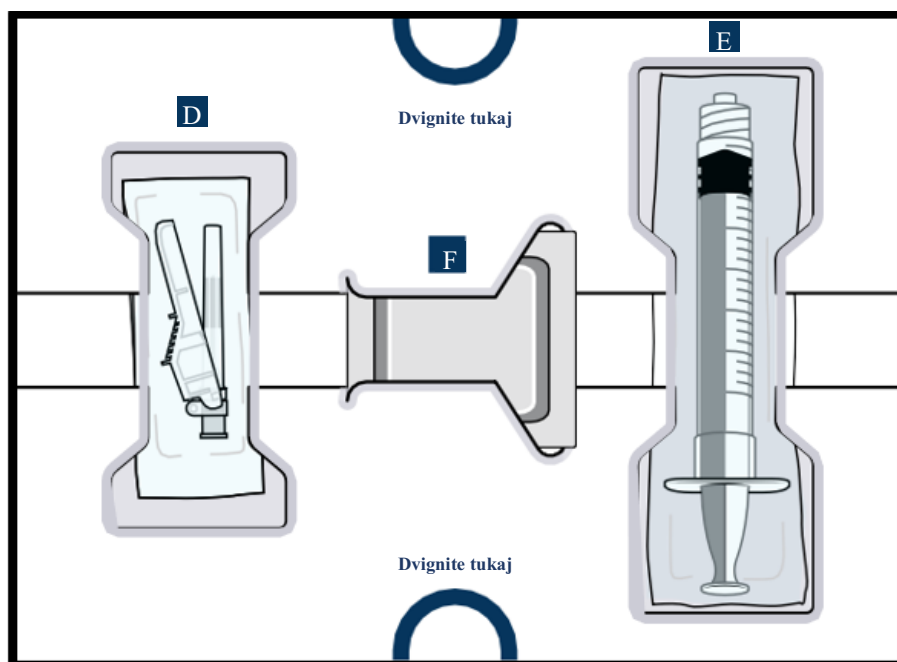
Zgornji pladenj: Uporabite ga za **mešanje** zdravila



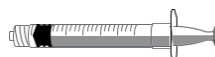
A ■ 2 viali s praškom
zdravila Winrevair



Spodnji pladenj: Uporabite ga za **injiciranje** zdravila



D 1 igla za injiciranje



E 1 prazna odmerna brizga za merjenje, odvzem in injiciranje zdravila



F 8 alkoholnih zložencev (po 4 na vsakem pladnju)

Pomembne informacije, ki jih morate vedeti pred injiciranjem

- Zdravilo morate zmešati, preden ga uporabite. Poskrbeti morate, da je pred injiciranjem prašek zdravila v viali popolnoma raztopljen.
- **Predpisani odmerki (količina v "ml") preverite vsakokrat, ko uporabite zdravilo. Vaš predpisani odmerek se lahko spremeni.**
- Za pripravo predpisanega odmerka uporabljajte samo material v pakiranju.
- Pakiranja ne odpirajte in zdravila ne mešajte, dokler niste pripravljeni, da ga uporabite.
- **Nobenega materiala ne uporabite ponovno.** Po injiciranju neuporabljeno zdravilo in uporabljen material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Za več informacij glejte strani 38-39.

Shranjevanje pakiranja

- Celotno pakiranje shranjujte v hladilniku, vendar ga ne zamrzujte.
- Zdravilo in material shranjujte v pakiranju in zaščiteno pred svetlobo.
- Pakiranje shranjujte nedosegljivo otrokom in domačim živalim.

Začnite

Vsakega bolnika oziroma negovalca, ki bo pripravljal in injiciral zdravilo Winrevair, mora specializirani zdravstveni delavec najprej usposobiti za to. Poleg tega mora oceniti, ali je bolnik oziroma negovalec sposoben samostojno uporabljati zdravilo Winrevair.

1 Preverite zdravilo Winrevair in datum izteka roka uporabnosti

Pakiranje zdravila Winrevair vzemite iz hladilnika.

- ✓ **Preverite datum izteka roka uporabnosti ter** ovojnino in material **preglejte za morebitne znake poškodb.**

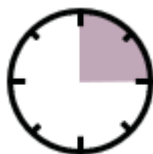
⚠ Če je rok uporabnosti pretekel ali so prisotne poškodbe, zdravila ne uporabite. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, da dobite novo pakiranje.

- ✓ **Preverite, da imate zdravilo,** ki vam ga je predpisal zdravnik.

2 Pustite, da pakiranje doseže sobno temperaturo. Pripravite material in si umijte roke.

Počakajte 15 minut, da se pakiranje ogreje na sobno temperaturo.

Injiciranje hladnega zdravila je bolj boleče.



15 minut

Skupaj s pakiranjem zberite naslednje predmete in poiščite čisto, ravno površino za pripravo odmerka in injiciranje.

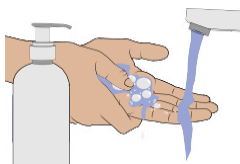


vsebnik za ostre
predmete



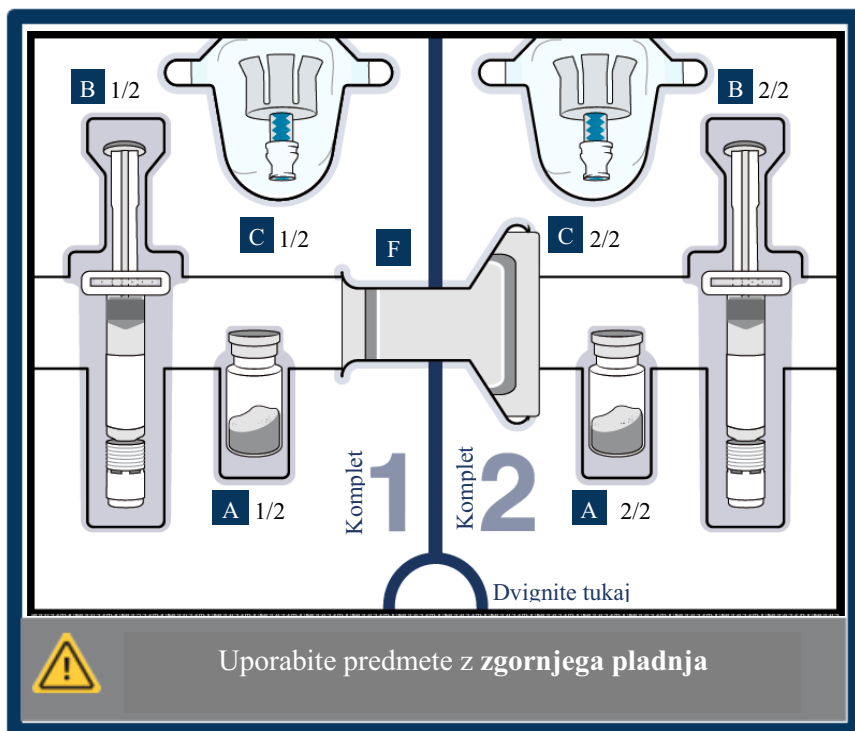
gaza, kosem
vate ali povoj

Roke si umijte z milom in vodo.

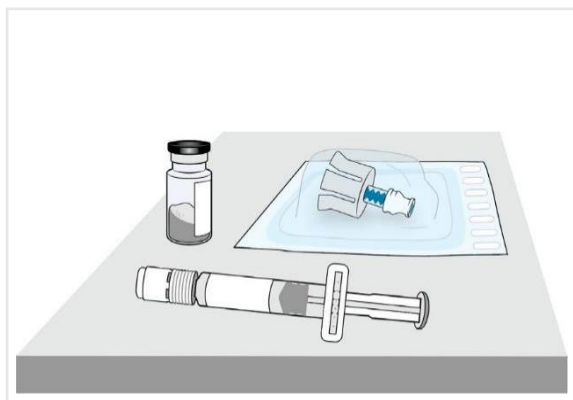


Prašek zdravila zmešajte v tekočo obliko (Zmešajte)

Začnite z zgornjim pladnjem



3 Iz pakiranja vzemite vialo 1, napolnjeno injekcijsko brizgo 1 in nastavke za vialo 1



4a Preverite zdravilo in vialo

- viala

prašek zdravila

datum izteka roka uporabnosti

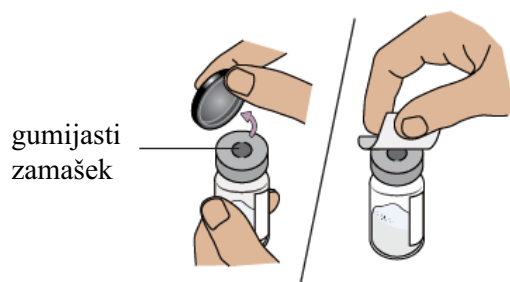
- ✓ Ni poškodovana?
 - ✓ Je brez delcev?
 - ✓ Rok uporabnosti ni potekel?

Preverite nalepko vial in **se prepričajte, da rok uporabnosti še ni potekel.**

Preglejte prašek zdravila. Prašek mora biti bele do skoraj bele barve in je lahko videti kot cela ali razlomljena pogača.

⚠ Ne uporabite ga, če mu je rok uporabnosti potekel, če je poškodovan ali so v njem vidni delci.

4b Odstranite plastični pokrovček in vialo očistite



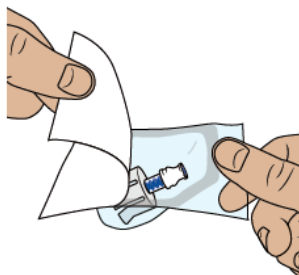
Snemite plastični pokrovček in z alkoholnim zložencem **očistite gumijasti zamašek na vrhu viale.**

⚠ Če pokrovček na viali manjka, zdravila ne uporabite.

⚠ Ne dotikajte se očiščenega gumijastega zamaška.

Vialo odložite na čisto, ravno površino.

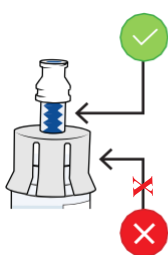
5a Nastavek za vialo poravnajte z vialo



Z ovojnine nastavka za vialo odlepите zaščito in ga iz nje odstranite.



Za namestitev nastavka za vialo:



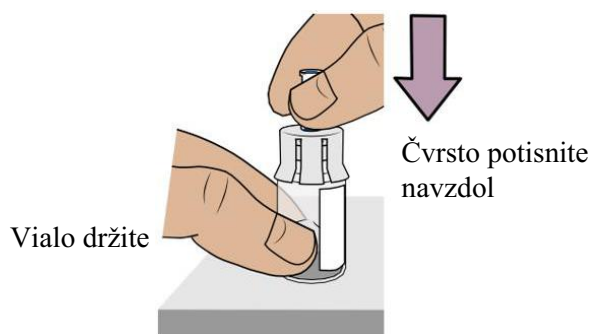
Držite modri vrat nastavka za vialo

Spodnjega dela nastavka ne držite

Držite modri vrat nastavka za vialo in nastavek za vialo poravnajte z vrhom viale.

⚠ Ne dotikajte se notranjosti nastavka za vialo, da ga boste ohranili čistega in da se izognete stiku z ostrim predmetom

5b Nastavek za vialo namestite na vialo



Vialo držite z eno roko. **Nastavek za vialo čvrsto potisnite navzdol**, da se zaskoči na svoje mesto (morda boste čutili nekaj upora).

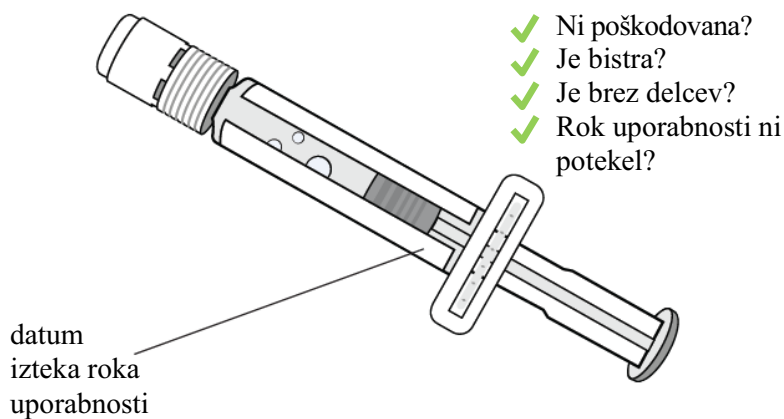
5c Očistite nastavek za vialo



Zgornji del nastavka za vialo očistite z alkoholnim zložencem.

6 Preverite napolnjeno injekcijsko brizgo

Preverite, da rok uporabnosti zdravila še ni potekel. Sterilno vodo v napolnjeni injekcijski brizgi preglejte in se prepričajte, da je bistra.



⚠ Ne uporabite, če opazite grudice, delce, spremenjeno barvo ali če je rok uporabnosti že potekel.

7 Odlomite beli pokrovček napolnjene injekcijske brizge

Pokrovček napolnjene injekcijske brizge odlomite po perforaciji.



⚠ Ne dotikajte se konice napolnjene injekcijske brizge.

⚠ Bata ne potiskajte, sicer lahko sterilna voda izteče.

8 Napolnjeno injekcijsko brizgo pritrдите na nastavek za vialo

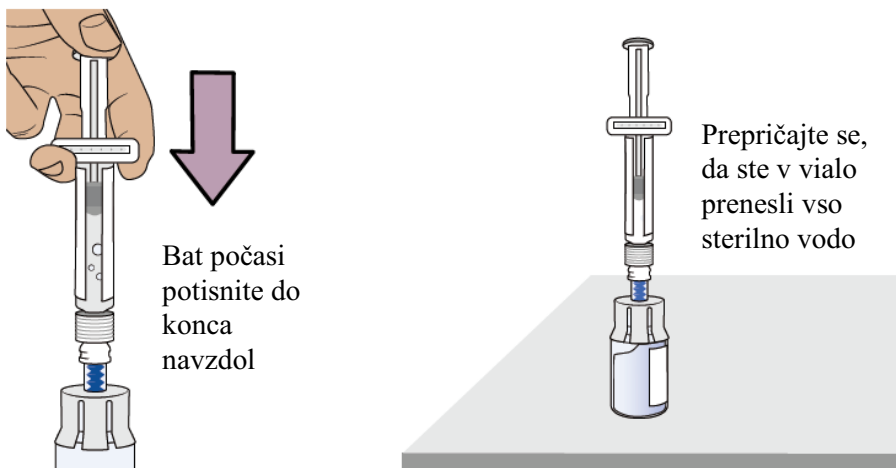
Zdaj vzemite vialo z zdravilom z nameščenim nastavkom za vialo.

Konico napolnjene injekcijske brizge poravnajte z modrim krožcem na nastavku za vialo.

Napolnjeno injekcijsko brizgo potisnite in zasukajte na nastavek za vialo, dokler je ne morete več obračati. Pazite, da boste med privijanjem držali nastavek za vialo.



9 Sterilno vodo prenesite iz napolnjene injekcijske brizge v vialo



Bat *počasi* potisnite do konca navzdol, da boste v vialo prenesli vso sterilno vodo (bat se bo pomikal navzgor, to je normalno).

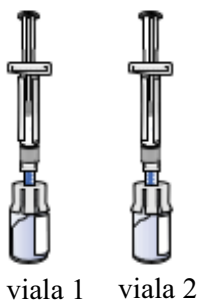
Napolnjeno injekcijsko brizgo pustite pritrjeno na vialo in jo odložite na ravno površino.

10 Pripravite vialo 2, napolnjeno injekcijsko brizgo 2 in nastavek za vialo 2

Iz pakiranja vzemite **vialo 2, napolnjeno injekcijsko brizgo 2 in nastavek za vialo 2.**

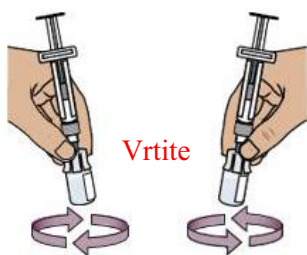
⚠ Pomembno:

Vrnite se na stran **13** in ponovite korake od 4 do 9, da pripravite vialo 2.



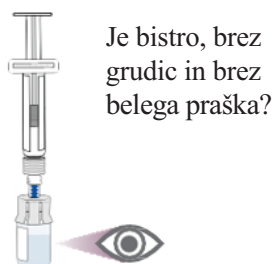
Ustavite se in preverite, če imate pripravljene obe viali, vialo 1 in vialo 2.
Preden nadaljujete s korakom 11, morate pripraviti obe viali.

11 Vrtite, da boste premešali zdravilo

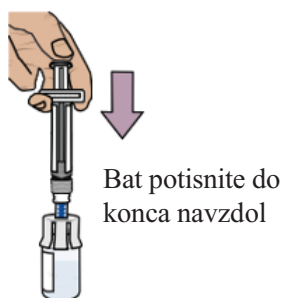


⚠ Vial ne stresajte

V vsaki roki držite eno napolnjeno injekcijsko brizgo in **obe viali nežno vrtite s krožnimi gibi**, dokler se prašek povsem ne raztopi. To lahko traja do **2 minuti**. **Ne stresajte in ne mešajte s silo.**

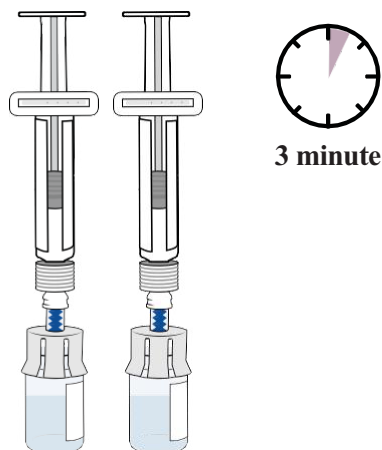


Ko je zdravilo dobro zmešano, mora biti bistro. Če še ni, ta korak ponavljajte, dokler zdravilo ni bistro.



Pri vsaki viali **bat ponovno potisnite navzdol** in se prepričajte, da je vsa tekočina v viali, kajti nekaj tekočine se je lahko premaknilo nazaj v brizgo (bat se bo pomikal navzgor, to je normalno).

12 Počakajte, da mehurčki izginejo.

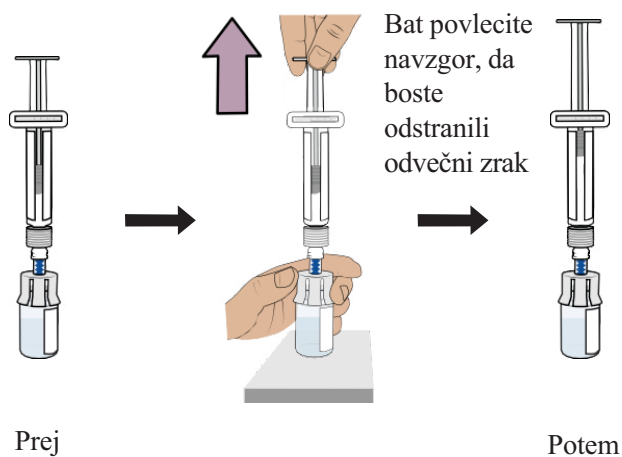


Obe viali odložite in počakajte, da mehurčki izginejo.
To lahko traja do 3 minute.

- ⚠ Preden nadaljujete, se prepričajte, da je zdravilo v viali:
- ✓ bistro do opalescentno in brezbarvno do rahlo rjavkastorumeno,
 - ✓ ne vsebuje grudic ali praška,
 - ✓ v njem ni velikih mehurčkov.

Nič ni narobe, če je ob robovih viale nekaj rahle pene (majhnih mehurčkov).

13 Vialo pripravite tako, da odstranite odvečni zrak

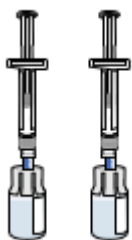


Začnite z eno od vial. Medtem ko imate vialo obrnjeno navzgor, **bat previdno povlecite navzgor** do vrha telesa brizge. Vendar pazite, da bata ne izvlečete iz brizge.

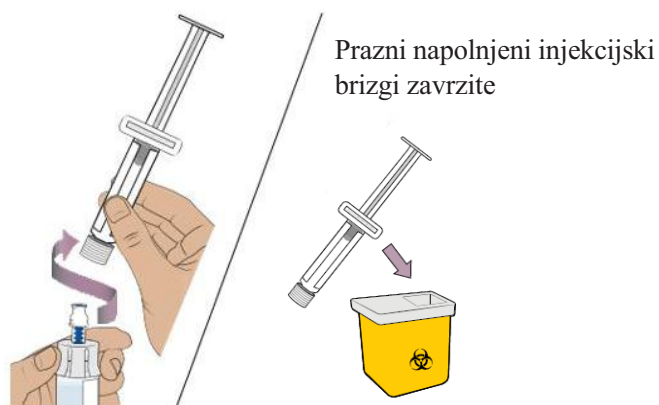
Nasvet: S tem korakom le izvlečete dodaten zrak iz viale, da zmanjšate tlak v njej in preprečite iztekanje zdravila med odstranitvijo brizge.

Pomembno:

- ⚠ Ta korak izvedite za **obe** viali. Preden nadaljujete, se ustavite in preverite, če imate pripravljeni **obe** viali.

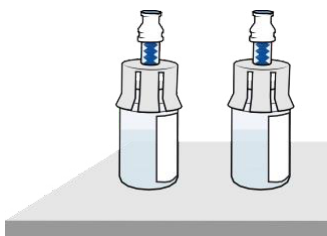


14 Napolnjeno injekcijsko brizgo odstranite z vial



Nastavka za vialo držite in **obe** brizgi odvijte z vial.

Obe brizgi zavržite v vsebnik za ostre predmete.

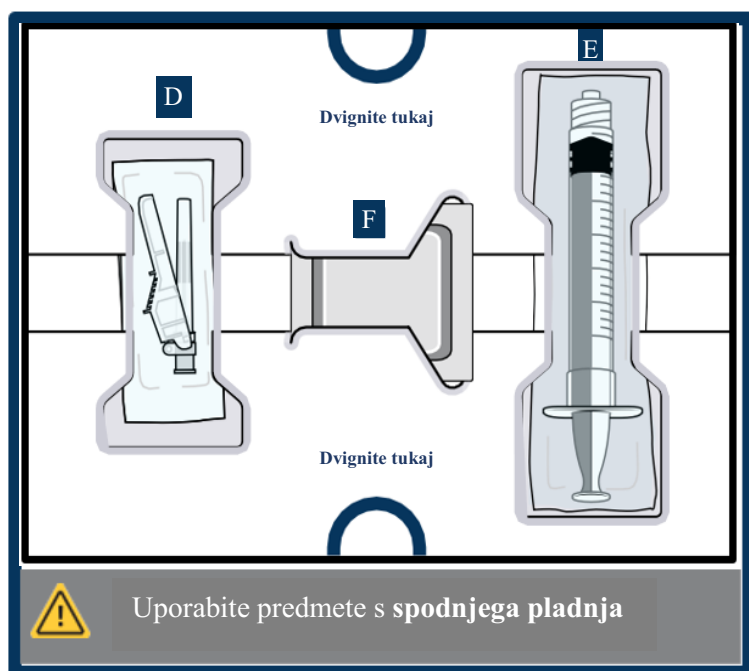


2 viali z zdravilom morate imeti pripravljene in nared za združitev v naslednjih korakih.

Združite zdravilo iz obeh vial (Združite)

Za naslednje korake boste potrebovali:

- pripravljene obe viali, vialo 1 in vialo 2
- predmete s spodnjega pladnja



15 Očistite vrh obeh nastavkov za vialo

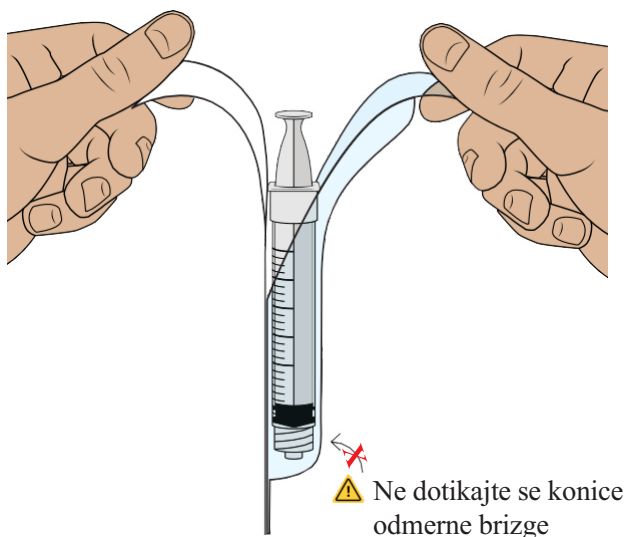
Z 2 novima alkoholnima zložencema s spodnjega pladnja očistite vrh nastavkov za vialo.



16 Iz ovojnine vzemite prazno odmerno brizgo

V spodnjem pladnju poiščite prazno odmerno brizgo in jo vzemite iz ovojnine.

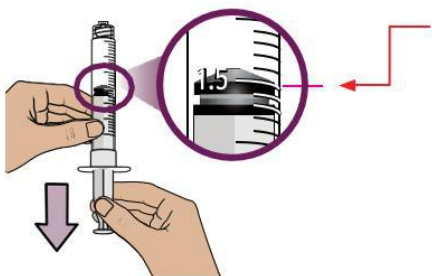
Odmerno brizgo boste uporabili za odvzem zdravila, ki ga potrebujete (na podlagi predpisanega odmerka).



17 V odmerno brizgo povlecite zrak

⚠ To morate narediti za izenačenje tlaka v viali in da dobite točen odmerek.

Odmerno brizgo držite pokonci in povlecite bat navzdol, **da boste v odmerno brizgo povlekli 1,5 ml zraka.**



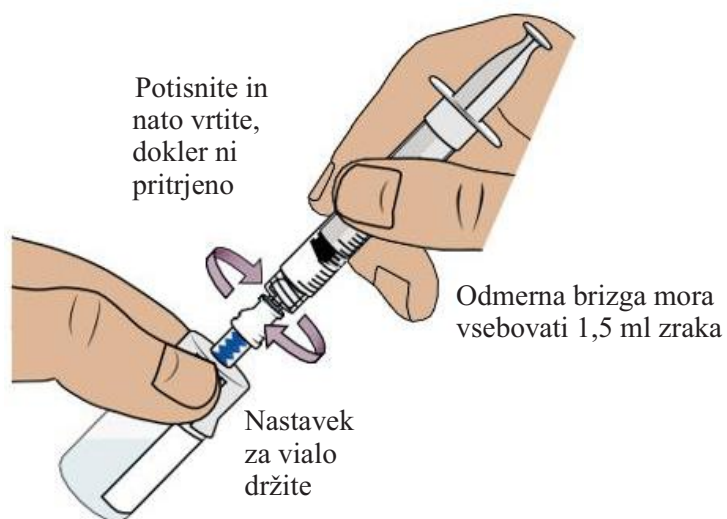
Zgornji rob bata

Bat povlecite, dokler zgornji rob bata ne doseže 1,5 ml.

Nasvet: Vsaka črtica na odmerni brizgi predstavlja 0,1 ml.

18 Odmerno brizgo pritrdite na eno od vial

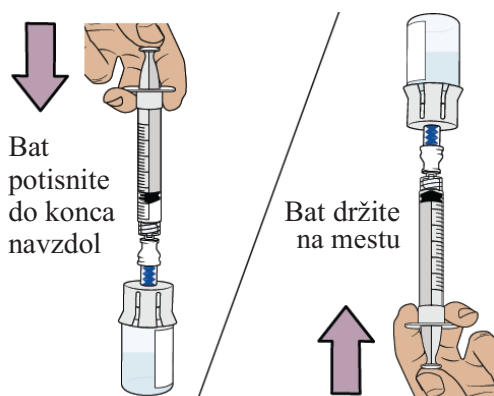
Medtem ko držite nastavek za vialo, nanj privijajte odmerno brizgo, dokler se ne ustavi.



19 Zrak potisnite v vialo, nato jo obrnite na glavo

Bat potisnite do konca navzdol, da boste v vialo potisnili ves zrak.

Potem s palcem **bat držite na mestu** in vialo obrnite na glavo.



20 Iz viale 1 izvlecite celotno količino zdravila

Bat počasi povlecite nazaj. **Ustavite se pri 1,5 ml.**

Tako boste zagotovili, da bo vsa količina zdravila iz viale v odmerni brizgi.

⚠ Bata ne povlecite za več kot 1,5 ml. **Ustavite se pri 1,5 ml.**

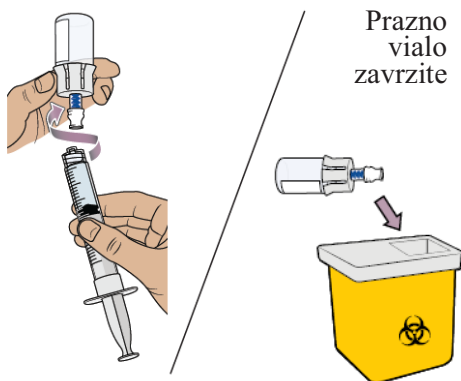
⚠ Pazite, da bata ne izvlečete iz odmerne brizge.



21 Vialo 1 odstranite z odmerne brizge

Držite nastavek za vialo in napolnjeno odmerno brizgo odvijte z viale.

Prazno vialo zavržite v vsebnik za ostre predmete.



22 Odmerno brizgo pritrdite na vialo 2

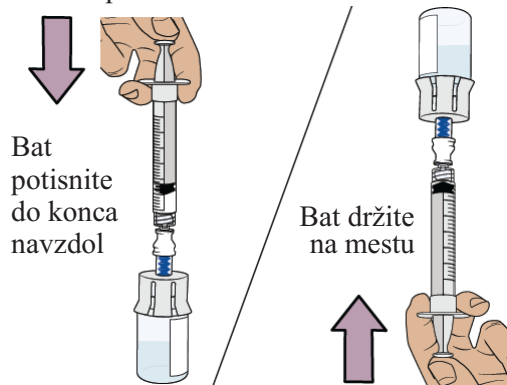
Medtem ko držite nastavek za vialo druge viale (viale 2), nanj privijajte delno napolnjeno odmerno brizgo, dokler se ne ustavi.



23 Celotno količino zdravila potisnite v vialo 2, nato jo obrnite na glavo

Bat *počasi* potisnite do konca navzdol, da v **vialo** prenesete **celotno količino zdravila** in zagotovite točnost odmerka. Tako združite zdravilo iz obeh vial.

Potem s palcem **bat držite na mestu** in vialo obrnite na glavo.

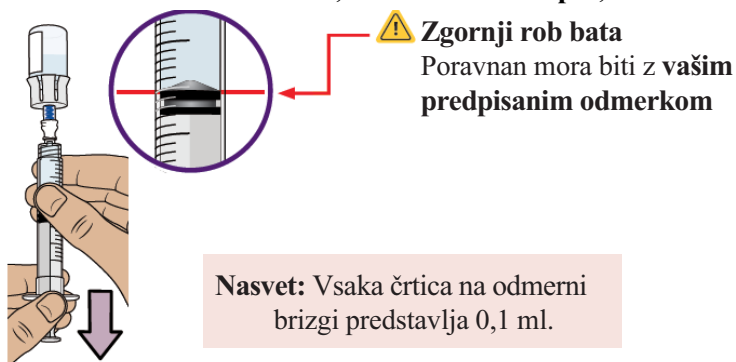


Izvlecite predpisani odmerek (Izvlecite)

24 Bat povlecite nazaj, da boste izvlekli odmerek

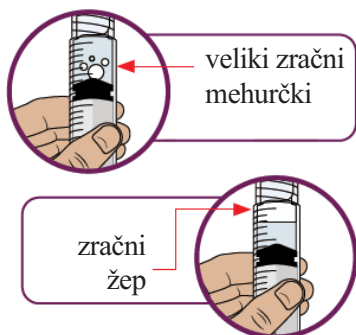
Medtem ko sta viala in odmerna brizga obrnjeni na glavo, **bat počasi povlecite nazaj**.

Ko dosežete **količino v "ml", navedeno na receptu**, se ustavite.



25 Preverite, ali so prisotni zračni mehurčki ali zračni žepi

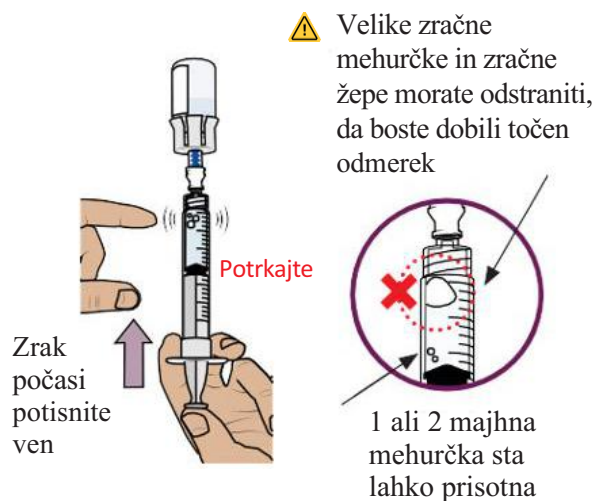
Preverite, ali so v brizgi veliki zračni mehurčki ali zračni žep. Odvečni zrak boste odstranili v naslednjih korakih.



26 Odstranite zračne mehurčke in zračne žepe

Če vidite zračne mehurčke ali zračni žep, potrkajte ob stran odmerne brizge, da se bo zrak pomaknil na vrh.

Bat počasi potisnite navzgor, da odstranite odvečni zrak.



27 Količino primerjajte s predpisanim odmerkom

Ko odstranite ves odvečni zrak, **količino primerjajte s predpisanim odmerkom.**

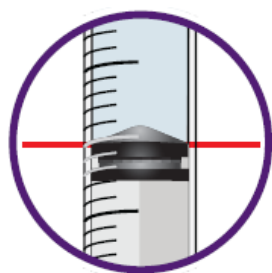
Če v brizgi nimate predpisane količine, bat *počasi* znova povlecite nazaj, da boste izvlekli več zdravila.



Ponavljajte korake od 24 do 26, dokler ne dosežete **predpisanega odmerka** in ni več vidnih velikih mehurčkov.

28 Preverite, da imate predpisani odmerek

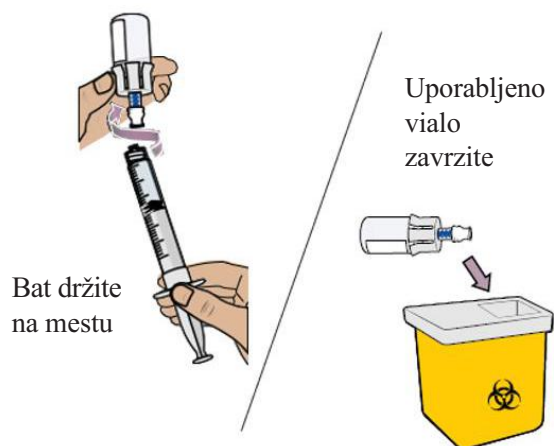
Preden nadaljujete, preverite, da imate v odmerni brizgi svoj predpisani odmerek.



Zgornji rob bata mora biti poravnan z **vašim predpisanim odmerkom**

⚠ Če se količina ne ujema z vašim predpisanim odmerkom, ponovite korake od 24 do 27.

29 Odmerno brizgo odstranite z vialo in jo odložite.



Z eno roko bat držite na mestu. Z drugo roko držite nastavek za vialo in napolnjeno odmerno brizgo odvijte z viale.

Vialo zavržite v vsebnik za ostre predmete.

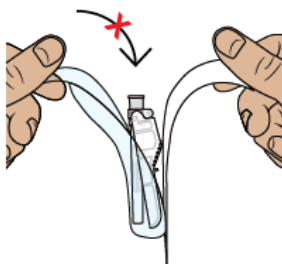


Napolnjeno odmerno brizgo položite na čisto, ravno površino.

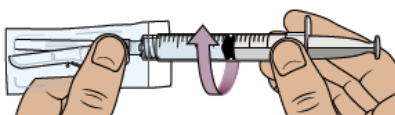
⚠ Ne dotikajte se konice odmerne brizge in pazite, da se konica ničesar ne dotakne.

30 Namestite injekcijsko iglo

⚠ Ne dotikajte se namestitvenega dela igle.



V spodnjem pladnju poiščite iglo in odprite njeno ovojnino.



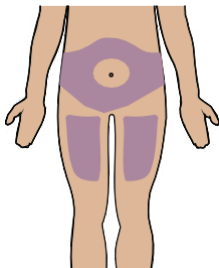
Medtem ko je igla še v ovojnini, **osnovni del igle primite in odmerno brizgo privijte nanjo**, dokler se ne ustavi. Ovojnino igle odstranite.



Varnostni ščitnik pomaknite stran od igle in proti brizgi pod prikazanim kotom. Odmerno brizgo položite na čisto, ravno površino.

⚠ Pokrovčka igle ne snemite.

31 Izberite in očistite mesto injiciranja



Izberite mesto injiciranja na trebuhu ali zgornjem delu stegna. Če zdravilo injicirate v predel trebuha, se izognite predelu 5 cm okoli popka.

Za vsako injiciranje izberite drugo mesto.

⚠ Ne injicirajte v kožo, ki je poškodovana, ranjena, podpluta ali so na njej rdeče lise.

⚠ Ne injicirajte skozi oblačila.



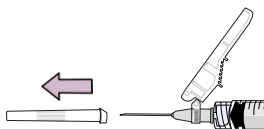
Mesto injiciranja očistite z novim alkoholnim zložencem.

⚠ Očiščenega mesta injiciranja se ne dotikajte več.

Zdaj ste pripravljeni za injiciranje zdravila.

Zdravilo injicirajte

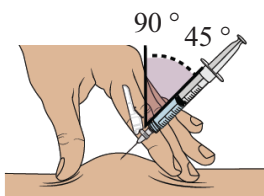
32 Zdravilo injicirajte (Injicirajte)



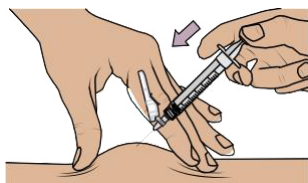
Pokrovček potegnite naravnost z igle.

Pokrovček zavržite.

⚠ Bata se ne dotikajte, dokler niste pripravljeni za injiciranje, da ne izgubite količine zdravila.

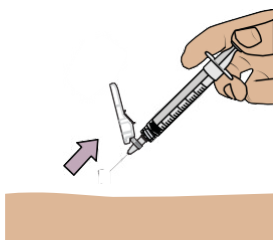


Kožo na mestu injiciranja rahlo **stisnite in držite kožno gubo**. Iglo z **rahlo sunkovitim gibom zabodite pod kotom od 45° do 90°**. To pomaga, da zdravilo injicirate neposredno pod kožo (podkožno ali subkutano injiciranje).

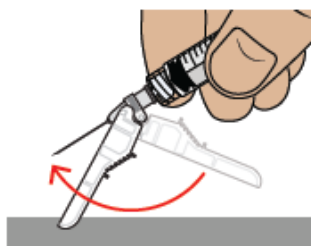


Bat s počasnim, stalnim pritiskom **potisnite** do konca navzdol, dokler odmerna brizga ni prazna. **Prepričajte se, da ste injicirali celotno količino zdravila.** Kožno gubo lahko sedaj izpustite.

⚠ Prste ves čas držite proč od igle.



Medtem ko držite bat potisnjen noter, **iglo potegnite iz kože** pod enakim kotom, kot ste jo vstavili.



Za ponovno namestitev varnostnega ščitnika le tega pritisnite ob ravno površino, dokler ne zaslišite "klik" in vidite, da je igla pokrita.



Odmerno brizgo in uporabljeni material zavržite v vsebnik za ostre predmete.

⚠ Igle ne odstranjujte z odmerne brizge

Kako zavreči zdravilo Winrevair

O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje. Upoštevajte lokalne predpise glede odstranjevanja, saj se lahko razlikujejo od spodnjih splošnih priporočil:

- Vse uporabljene vialo (vključno z morebitnim preostankom tekočine zdravila Winrevair), iglo, vialo, pokrovčke igle in uporabljene brizge zavržite v vsebnik za ostre predmete.
- Vial zdravila Winrevair, brizg ali igel ne zavržite v gospodinjske odpadke.
- **Nobenega materiala ne uporabite ponovno.** To zdravilo je le za enkratno uporabo in se ga sme uporabiti le enkrat.
- **Pomembno:** Vsebnik za ostre predmete shranjujte nedosegljivo otrokom in domačim živalim.



Če nimate vsebnika za ostre predmete, lahko uporabite kakšen vsebnik za gospodinjsko uporabo, ki pa mora:

- biti izdelan iz odporne plastike,
- imeti povsem prilegajoč se, proti prebadanju odporen pokrov, s katerim ga je mogoče zapreti brez možnosti, da bi ostri predmeti prišli iz njega,
- biti pokončen in stabilen med uporabo,
- biti odporen proti iztekanju in
- biti ustrezno označen z opozorilom, da vsebuje nevarne odpadke.

Ko je vsebnik skoraj poln, ga zavržite v skladu z lokalnimi predpisi za odstranjevanje takšnih odpadkov.

⚠ Uporabljenega vsebnika ne uporabite ponovno

Pogosto zastavljena vprašanja

Kaj naj naredim, če krvavim na mestu injiciranja?

Na kožo takoj položite kosem vate ali povoj in rahlo pritisnite. Če se krvavitev ne ustavi, se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kje najdem navedeno svojo predpisano količino zdravila?

Vaša predpisana količina v "ml" je navedena na vašem receptu. Če predpisane količine ne najdete, se obrnite na zdravnika ali farmacevta.

Kaj naj naredim, če nekaj zdravila po nesreči pride na kožo ali delovno površino?

Predel takoj temeljito umijte z milom in vodo.

Kaj naj naredim, če nisem prepričan(a), da sem predpisani odmerek dal(a) pravilno?

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Kaj naj naredim, če se bat odmerne brizge samodejno premika, medtem ko želim izvleči zdravilo iz viala?

Naj vas ne skrbi, če se bat rahlo premika sam od sebe, medtem ko odmerno brizgo polnite z zdravilom.

Z eno roko **bat držite na mestu, da preprečite njegovo premikanje.**

Z drugo roko odvijte vialo z odmerne brizge. Ko jo odvijete, lahko bat varno izpustite.

Temu samodejnemu premikanju bata se izognete tako, da v vialo potisnete zrak, preden odmerno brizgo napolnite z zdravilom. Za podrobna navodila glejte korake od 17 do 28.

Kaj naj naredim, če so deli pakiranja poškodovani ali kako drugače okvarjeni (npr. spremenjene barve, motni, vsebujejo delce)?

Če so deli pakiranja poškodovani ali kako drugače okvarjeni, pakiranja ne uporabite. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, da dobite novo pakiranje.

Kaj naj naredim, če se zdravilo po mešanju in vrtenju ne zbistri?

Zdravila ne uporabite, če ste vialo z zdravilom vrteli približno 2 minuti in ste jo pustili stati še 3 minute, vsebina viala pa je še vedno motna ali so v njej grudice, prašek ali tuji delci. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, da dobite novo pakiranje.

Kaj naj naredim, če sterilna voda ne priteče iz napolnjene injekcijske brizge?

Preverite, ali je nastavek za vialo trdno pritrjen na vialo. Če ni, vialo primite in nastavek za vialo čvrsto potisnite navzdol, tako da zagotovite, da nastavek za vialo prebode gumijasti zamašek viala.

Kaj naj naredim, če mi kateri od predmetov iz pakiranja pade?

Ne uporabite nobenega dela, ki je poškodovan. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, da dobite novo pakiranje.

Ali lahko uporabim pakiranje, ki je ostalo izven hladilnika?

Če je bilo neuporabljeno pakiranje izven hladilnika dalj časa, se pred nadaljevanjem posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Ali moram premešano zdravilo uporabiti takoj?

Priporočamo, da zdravilo injicirate takoj po mešanju, vsekakor pa ne kasneje kot 4 ure po mešanju. Če so od mešanja pretekle že več kot 4 ure, neuporabljeno premešano zdravilo zavržite. Če imate vprašanja ali ste glede postopka negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kako lahko dobim pomoč pri pripravi in dajanju injekcije?

Če imate vprašanja o pravilni uporabi zdravila Winrevair ali potrebujete več informacij, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Za vse druge informacije o tem zdravilu se obrnite na zdravnika, farmacevta ali lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Podatke o lokalnem predstavništvu najdete v navodilu za uporabo zdravila.

Ta knjižica je bila nazadnje revidirana MM/LLLL

Navodilo za uporabo

Winrevair 45 mg prašek za raztopino za injiciranje Winrevair 60 mg prašek za raztopino za injiciranje sotatercept

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Winrevair in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Winrevair
3. Kako boste prejeli zdravilo Winrevair
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Winrevair
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Winrevair in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Winrevair vsebuje učinkovino sotatercept.

Uporablja se skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) pri **odraslih**. PAH je vrsta visokega krvnega tlaka v pljučnih arterijah. Pri PAH se te arterije zožijo, zato srce težje črpa kri skozi, kar lahko povzroči simptome, kot so na primer utrujenost, omotica in težko dihanje.

Zdravilo Winrevair deluje na vzroke PAH, ki so odgovorni za zoženje pljučnih arterij, s čimer srцу olajša črpanje krvi v pljuča in upočasni napredovanje bolezni. Ublaži lahko simptome PAH, vam pomaga živeti dlje in zmanjša potrebo po presaditvi pljuč ali hospitalizaciji (zdravljenje v bolnišnici) zaradi PAH.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Winrevair

Zdravila Winrevair ne smete prejeti

- če ste alergični na sotatercept ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate večkrat zelo majhno število trombocitov v krvi.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Winrevair lahko zviša vrednost hemoglobina v krvi, zmanjša število trombocitov v krvi ali poveča tveganje za resne krvavitve.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom pred in med uporabo zdravila Winrevair, če imate:

- **visoko vrednost hemoglobina v krvi** (to je beljakovina v rdečih krvnih celicah, ki prenaša kisik).

To lahko poveča verjetnost za nastanek krvnega strdka, ki lahko zamaši krvno žilo. Zdravnik bo spremljal vrednosti hemoglobina z rednimi preiskavami krvi pred vsakim od prvih 5 odmerkov zdravila Winrevair ali po potrebi tudi dlje pred vsakim odmerkom ter redno, medtem ko uporabljate to zdravilo.

- **majhno število trombocitov v krvi** (to so krvne celice, ki pomagajo pri strjevanju krvi). To lahko povzroči večjo nagnjenost k nastanku podplutb, dolgotrajno krvavitev iz ureznin in krvavitve iz nosu. Zdravnik bo spremljal število trombocitov z rednimi preiskavami krvi pred vsakim od prvih 5 odmerkov zdravila Winrevair ali po potrebi tudi dlje pred vsakim odmerkom ter redno, medtem ko uporabljate to zdravilo. Če imate večkrat zelo majhno število trombocitov v krvi, zdravnik ne bo začel zdravljenja s tem zdravilom.
- **znake in simptome resne krvavitve:**
 - trdovraten glavobol
 - občutek siljenja na bruhanje (navzea)
 - šibkost
 - črno ali smolasto blato
 - kri v blatu
 - svetlordečo kri v izbruhani vsebini ali izkašljanem izpljunku
 - trdovratne krče v trebuhu
 - hude bolečine v hrbtu
 - nenavadno močno menstruacijsko krvavitev

To so znaki in simptomi resnih krvavitev, ki se lahko pojavijo, če prejimate zdravilo Winrevair, in se bolj verjetno pojavijo, če zdravilo Winrevair prejimate skupaj z določenimi drugimi zdravili. Zdravnik vam bo povedal, kako jih prepoznate. Posvetujte se z zdravnikom, če opazite katerega koli od naštetih znakov ali simptomov. Resne krvavitve lahko povzročijo hospitalizacijo, potrebo po transfuziji krvi ali druge načine zdravljenja in so lahko življenjsko ogrožajoče.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Ni znano, ali je to zdravilo pri osebah, mlajših od 18 let, varno in učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo Winrevair

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo.

Nosečnost:

Zdravilo Winrevair lahko škoduje nerojenemu otroku.

Uporaba tega zdravila med nosečnostjo ni priporočljiva. Zdravnik vas mora pred začetkom zdravljenja poslati na test nosečnosti, med zdravljenjem in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Winrevair pa morate uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Z zdravnikom ali farmacevtom se posvetujte o metodah kontracepcije, ki so primerne za vas.

Če med uporabo tega zdravila zanosite ali menite, da bi lahko bili noseči, takoj obvestite zdravnika.

Dojenje:

Ni znano, ali zdravilo Winrevair prehaja v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom Winrevair in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila ne dojite. Z zdravnikom ali farmacevtom se posvetujte o najboljšem načinu hranjenja vašega dojenčka.

Plodnost:

Zdravilo Winrevair lahko zmanjša plodnost žensk in moških.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Winrevair vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Winrevair vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,20 mg polisorbata 80 v mililitru rekonstituirane raztopine. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako boste prejeli zdravilo Winrevair

Priporočena odmerna shema je ena injekcija na 3 tedne.

Zdravnik bo spremljal vaš odmerek

- Vaš odmerek zdravila Winrevair je odvisen od vaše telesne mase in krvnih preiskav. Zdravljenje boste začeli z odmerkom 0,3 mg/kg, nato pa bo odmerek povečan na 0,7 mg/kg.
- Zdravnik bo opravil preiskave krvi pred vsakim od prvih 5 odmerkov zdravila Winrevair ali po potrebi tudi dlje pred vsakim odmerkom ter redno, medtem ko prejimate to zdravilo. Tako vas bo zdravnik lahko spremljal in določil za vas najprimernejši odmerek.
- Zdravnik lahko spremeni odmerek, odloži zdravljenje ali z zdravljenjem preneha glede na to, kako se odzivate na zdravilo Winrevair.

Kako boste prejeli zdravilo Winrevair

Zdravilo Winrevair boste prejeli kot podkožno injekcijo (subkutano injekcijo (s.c.)) le na naslednjih mestih injiciranja:

- **trebuh** vsaj 5 cm stran od popka ali
- **zgornji del stegna** ali
- **nadlaket.**

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Winrevair, kot bi smeli

Ker to zdravilo daje zdravnik ali drugi usposobljeni zdravstveni delavec, je zelo malo verjetno, da bi prejeli napačen odmerek zdravila Winrevair. Če imate kakršne koli pomisleke, o tem takoj obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Če izpustite termin, ko ste naročeni, da prejmete zdravilo Winrevair

Če izpustite termin, ko ste naročeni, da prejmete zdravilo Winrevair, takoj pokličite zdravnika, da vam dodeli nov termin.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki:

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če opazite:

- večjo nagnjenost k nastanku podplutb, dolgotrajno krvavitev iz ureznin ali krvavitve iz nosu. To so lahko znaki majhnega števila trombocitov (trombocitopenije). Ta se pokaže na krvnih preiskavah.

Poleg tega vam bo zdravnik redno opravljal preiskave krvi, da bo ugotovil, ali imate:

- visoko vrednost hemoglobina

Zgoraj navedeni neželeni učinki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 oseb.

Drugi možni neželeni učinki:

Če opazite kar koli od naslednjega, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- glavobol
- krvavitve iz nosu (epistaksa)
- pajkaste vene ali drobne krvne žilice, ki so videti kot rožnate ali rdeče črte na koži (teleangiektazije)
- driska
- omotica
- izpuščaj na koži
- krvavitev dlesni
- bolečine v hrbtu
- krvavitev iz prebavnega trakta (želodec, črevo ali danko), ki se lahko kaže kot kri v izbruhani vsebini ali blatu

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- visok krvni tlak
- pordelost kože
- svetlejša ali bele lise na koži (hipopigmentacija kože)
- srbenje na mestu injiciranja
- okužba sečil (ledvic, mehurja ali sečnice), ki lahko povzroči bolečine v spodnjem delu hrbta ali trebuhu ter pekoč občutek med uriniranjem
- krhke ali razširjene krvne žile v debelem črevesu (arterio-venske malformacije v kolonu)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb):

- pljučni spoj (stanje, pri katerem kri zaobide normalno pot skozi pljuča, kar lahko povzroči zmanjšano oskrbo telesa s kisikom)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- kopičenje tekočine okoli srca (perikardialni izliv)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Winrevair

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo morate uporabiti takoj po rekonstituciji (mešanju praška s sterilno vodo) vsekakor pa ne kasneje kot 4 ure po mešanju.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material, vključno z materialom, ki se uporablja za rekonstitucijo in dajanje zdravila, zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Winrevair

- Učinkovina je sotatercept. Ena viala vsebuje 45 mg ali 60 mg sotatercepta. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 50 mg sotatercepta.
- Druge sestavine zdravila so citronska kislina monohidrat (E330), natrijev citrat (E331) (glejte poglavje 2 "Zdravilo Winrevair vsebuje natrij"), polisorbit 80 (E433) (glejte poglavje 2 "Zdravilo Winrevair vsebuje polisorbit 80") in saharoza.

Izgled zdravila Winrevair in vsebina pakiranja

Zdravilo Winrevair je prašek za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo). Bel do skoraj bel prašek je na voljo v 2-ml stekleni viali, ki vsebuje 45 mg ali 60 mg sotatercepta.

Zdravilo Winrevair 45 mg je na voljo v:

- pakiranju z 1 vialo s 45 mg praška,
- pakiranju z 2 vialama po 45 mg praška.

Zdravilo Winrevair 60 mg je na voljo v:

- pakiranju z 1 vialo s 60 mg praška,
- pakiranju z 2 vialama po 60 mg praška.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 277 050 000

dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: +45 4482 4000

dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

dpoccyprus@msd.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Winrevair prašek za raztopino za injiciranje je treba pred uporabo rekonstituirati in ga dati v enkratni injekciji glede na bolnikovo telesno maso (glejte poglavje 4.2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila glede rekonstitucije in dajanja zdravila).

Navodila za rekonstitucijo

- Pakiranje vzemite iz hladilnika in počakajte 15 minut, da zdravilo pred pripravo doseže sobno temperaturo.
- Vialo preverite, da se prepričate, da zdravilu ni potekel rok uporabnosti. Prašek mora biti bele do skoraj bele barve in je lahko videti kot cela ali razlomljena pogača.
- Pokrovček odstranite z viala s praškom in gumijasti zamašek viala obrišite z alkoholnim zložencem.
- Vsebinsko vialo rekonstituirajte s sterilno vodo:
 - za vsako vialo zdravila Winrevair 45 mg, injicirajte 1,0 ml sterilne vode.
 - za vsako vialo zdravila Winrevair 60 mg, injicirajte 1,3 ml sterilne vode.Po rekonstituciji lahko 45-mg viala zagotovi le odmerek do 0,9 ml zdravila in 60-mg viala le odmerek do 1,2 ml zdravila. Končna koncentracija po rekonstituciji je 50 mg/ml.
- Vialo nežno vrtite, da boste rekonstituirali zdravilo. Ne stresajte in ne mešajte s silo.
- Vialo pustite stati do 3 minute, da mehurčki izginejo.
- Rekonstituirano raztopino preglejte. Če je rekonstituirana raztopina pravilno premešana, mora biti bistra do opalescentna in brezbarvna do rahlo rjavkastorumena in ne sme vsebovati grudic ali praška.
- Če je predpisano pakiranje z 2 vialama, ponovite korake v tem razdelku, da boste pripravili še drugo vialo.
- Rekonstituirano raztopino uporabite čim prej in ne več kot 4 ure po rekonstituciji.

Dajanje zdravila

Zdravilo Winrevair je treba dati v eni subkutani injekciji.

- Pred pripravo odmerne brizge preglejte rekonstituirano raztopino. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do opalescentna in brezbarvna do rahlo rjavkastorumena in ne sme vsebovati grudic ali praška.
- Na podlagi bolnikove telesne mase iz ene oziroma dveh vial izvlecite ustrezen volumen za injiciranje.
- Izberite mesto injiciranja na trebuhu (vsaj 5 cm stran od popka), zgornjem delu stegna ali nadlakti in izbrano mesto obrišite z alkoholnim zložencem. Za vsako injiciranje izberite novo mesto injiciranja, ki ne sme biti zabrazgotinjeno, občutljivo ali podpluto.
- Subkutano injicirajte.
- Izpraznjeno brizgo zavržite. Brizge ne uporabite ponovno.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Za navodila o sledljivost bioloških zdravil glejte poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila.