

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Winrevair 45 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Winrevair 60 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Winrevair 45 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 45 mg sotaterseptia (sotatercept). Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 50 mg sotaterseptia.

Winrevair 60 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 60 mg sotaterseptia (sotatercept). Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 50 mg sotaterseptia.

Sotatersepti on rekombinantti homodimeerinen fuusioproteiini, joka koostuu ihmisen tyypin IIA aktiivireseptorin (ActRIIA) solunulkoisesta domeenista ja siihen liittyneestä ihmisen IgG1:n Fc-domeenista, joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten (injektiokuiva-aine).

Kuiva-aine: valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe.

Liuotin: kirkas väritön injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Winrevair yhdistelmänä keuhkovaltimoverenpainetaudin muiden hoitojen kanssa on tarkoitettu keuhkovaltimoverenpainetaudin hoitoon aikuisille potilaille, joiden WHO-toimintakykyluokka on II–III, parantamaan fyysistä suorituskkyä (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Winrevair-hoidon saa aloittaa vain keuhkovaltimoverenpainetaudin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä ja toteuttaa hänen valvonnassaan.

Annostus

Winrevair-valmistetta annetaan 3 viikon välein kertainjektiona ihon alle potilaan painon mukaan.

Suosittelun aloitusannos

Hemoglobiiniarvo (Hb) ja verihiutaleiden määrä on määritettävä ennen ensimmäisen annoksen antamista (ks. kohta 4.4). Hoidon aloittaminen on vasta-aiheista, jos verihiutaleiden määrä on jatkuvasti $< 50 \times 10^9/l$ (ks. kohta 4.3).

Hoito aloitetaan antamalla 0,3 mg/kg kerta-annoksena (ks. taulukko 1).

Taulukko 1: Injektionesteen määrä, kun annos on 0,3 mg/kg

Potilaan paino (kg)	Injektionesteen määrä (ml)*	Injektiosetin tyyppi
30,0–40,8	0,2	Injektiosetti, jossa on yksi 45 mg:n injektioapullo
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	Injektiosetti, jossa on yksi 60 mg:n injektioapullo
174,2–180,0	1,1	

*Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitoisuus on 50 mg/ml (ks. kohta 6.6)

Suosittelun tavoiteannos

Kolme viikkoa aloitusannoksen (kerta-annos, 0,3 mg/kg) antamisen jälkeen annos tulee suurentaa suositellulle tavoitetasolle 0,7 mg/kg, kun on varmistettu, että hemoglobiiniarvo (Hb) ja verihiutaleiden määrä ovat hyväksyttävät (ks. kohta 4.2 ”Annoksen muuttaminen hemoglobiiniarvon suurenemisen tai verihiutaleiden määrän pienenemisen vuoksi”). Hoitoa tulee jatkaa annoksella 0,7 mg/kg 3 viikon välein, ellei annoksen muuttaminen ole tarpeen.

Taulukko 2: Injektionesteen määrä, kun annos on 0,7 mg/kg

Potilaan paino (kg)	Injektionesteen määrä (ml)*	Injektiosetin tyyppi
30,0–31,7	0,4	Injektiosetti, jossa on yksi 45 mg:n injektiopullo
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	Injektiosetti, jossa on yksi 60 mg:n injektiopullo
74,7–81,7	1,1	
81,8–88,9	1,2	
89,0–96,0	1,3	Injektiosetti, jossa on kaksi 45 mg:n injektiopulloa
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	Injektiosetti, jossa on kaksi 60 mg:n injektiopulloa
139,0–146,0	2,0	
146,1–153,2	2,1	
153,3–160,3	2,2	
160,4–167,4	2,3	
vähintään 167,5	2,4	

*Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitoisuus on 50 mg/ml (ks. kohta 6.6)

Annoksen muuttaminen hemoglobiiniarvon suurenemisen tai verihiutaleiden määrän pienenemisen vuoksi

Hemoglobiiniarvoa ja verihiutaleiden määrää on seurattava, kunnes viisi ensimmäistä annosta on annettu, tai kauemmin, jos arvot vaihtelevat. Tämän jälkeen hemoglobiiniarvo ja verihiutaleiden määrä on tutkittava 3–6 kuukauden välein, ja annosta on muutettava tarvittaessa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Hoitoa on lykättävä 3 viikolla (lykkäämällä antamista yhden annosvälin verran), jos jokin seuraavista ilmenee:

- hemoglobiiniarvo on suurentunut > 1,24 mmol/l (20 g/l) edellisen annoksen saamisen jälkeen ja on viitealueen ylärajan yläpuolella
- hemoglobiiniarvo on suurentunut > 2,48 mmol/l (40 g/l) lähtötilanteesta
- hemoglobiiniarvo on suurentunut > 1,24 mmol/l (20 g/l) viitealueen ylärajan yläpuolelle
- verihiutaleiden määrä on pienentynyt tasolle < $50 \times 10^9/l$.

Hemoglobiiniarvo ja verihiutaleiden määrä on määritettävä uudelleen ennen hoidon uudelleenaloittamista.

Jos hoito lykkääntyy yli 9 viikolla, hoito tulee aloittaa uudelleen annoksella 0,3 mg/kg, ja annos tulee suurentaa tasolle 0,7 mg/kg, kun on varmistettu, että hemoglobiiniarvo ja verihiutaleiden määrä ovat hyväksyttävät.

Jos hoito lykkääntyy yli 9 viikolla, koska verihiutaleiden määrä on jatkuvasti < $50 \times 10^9/l$, lääkärin on arvioitava uudelleen hoidon hyöty-riskisuhde kyseisen potilaan kohdalla ennen hoidon uudelleenaloittamista.

Annoksen jääminen väliin

Jos annos jää väliin, se on annettava mahdollisimman pian. Jos väliin jäänyttä annosta ei oteta 3 päivän sisällä suunnitellusta ajankohdasta, aikataulua on muutettava, jotta 3 viikon annosväli säilyy.

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä (vähintään 65-vuotiailla) potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen munuaisten vajaatoiminnan vuoksi ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2). Sotaterseptia ei ole tutkittu keuhkovaltimoverenpainetautia sairastavilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen maksan vajaatoiminnan (Child–Pughin luokat A–C) vuoksi ei ole tarpeen. Sotaterseptia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Winrevair-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Winrevair on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Valmiste on saatettava käyttökuntoon ennen käyttöä. Käyttökuntoon saatettu lääkevalmiste on kirkas tai opaalinhohtoinen ja väritön tai heikosti ruskehtavankeltainen liuos.

Winrevair annetaan injektiona ihon alle vatsaan (vähintään 5 cm:n päähän navasta), olkavarteen tai reiden yläosaan. Sitä ei saa pistää kohtaan, jossa on arpia, aristusta tai mustelmia. Samaa pistoskohtaa ei saa käyttää kahdella peräkkäisellä kerralla.

Winrevair injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten on tarkoitettu käytettäväksi terveydenhuollon ammattilaisen ohjauksessa. Potilaat ja heitä hoitavat henkilöt voivat pistää lääkevalmistetta, jos se katsotaan tarkoituksenmukaiseksi ja jos he saavat terveydenhuollon ammattilaiselta koulutuksen siitä, miten Winrevair injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten saatetaan käyttökuntoon, valmistellaan, mitataan ja annetaan injektiona. Myöhemmällä käynnillä pian koulutuksen jälkeen terveydenhuollon ammattilaisen on varmistettava, että potilas tai häntä hoitava henkilö osaa suorittaa nämä vaiheet oikein. Terveydenhuollon ammattilaisen on myös harkittava potilaan tai häntä hoitavan henkilön käyttämän antotekniikan tarkistamista, jos annosta muutetaan, potilas tarvitsee toisenlaisen injektiosetin tai potilaalle kehittyy erytrosytoosi (ks. kohta 4.4) tai milloin tahansa terveydenhuollon ammattilainen katsoo sen tarpeelliseksi.

Katso kohdasta 6.6 yksityiskohtaiset ohjeet Winrevair-valmisteen asianmukaisesta valmistelusta ja antamisesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Verihiutaleiden määrä jatkuvasti < 50 x 10⁹/l ennen hoidon aloittamista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Erytroosytoosi

Potilailla on sotaterseptihoidon aikana havaittu suurentuneita hemoglobiiniarvoja. Vaikea erytroosytoosi saattaa suurentaa tromboembolisten tapahtumien ja hyperviskositeettioireyhtymän riskiä. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on erytroosytoosi ja suurentunut tromboembolisten tapahtumien riski. Hemoglobiiniarvo on määritettävä ennen jokaisen annoksen antamista, kunnes viisi ensimmäistä annosta on annettu, tai kauemmin, jos arvot vaihtelevat. Sen jälkeen arvo on määritettävä 3–6 kuukauden välein, jotta voidaan arvioida, onko annoksen muuttaminen tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Jos potilaalle kehittyy erytroosytoosi, terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava, pitääkö potilaan tai häntä hoitavan henkilön lääkkeenantotekniikkaa arvioida uudelleen.

Vaikea trombositopenia

Joillakin sotaterseptia saaneilla potilailla on havaittu verihiutaleiden määrän pienenemistä, myös vaikeaa trombositopeniaa (verihiutaleiden määrä $< 50 \times 10^9/l$). Trombositopeniaa ilmoitettiin useammin potilailla, jotka saivat myös prostasykliini-infuusihoitoa (21,5 %), verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet prostasykliini-infuusihoitoa (3,1 %) (ks. kohta 4.8). Vaikea-asteinen trombositopenia saattaa suurentaa verenvuototapahtumien riskiä. Verihiutaleiden määrä on määritettävä ennen jokaisen annoksen antamista viiden ensimmäisen annoksen kohdalla, tai kauemmin, jos arvot vaihtelevat, sekä sen jälkeen 3–6 kuukauden välein, jotta voidaan arvioida, onko annoksen muuttaminen tarpeen (ks. kohta 4.2).

Vakava verenvuoto

Kliinisissä tutkimuksissa sotaterseptihoidon aikana on havaittu vakavia verenvuototapahtumia (mukaan lukien ruoansulatuskanavan verenvuoto ja kallonsisäinen verenvuoto) 4,3 %:lla potilaista (ks. kohta 4.8).

Potilaita, joilla ilmeni vakavia verenvuototapahtumia, koski todennäköisemmin jokin seuraavista: he saivat prostasykliinistaustahoitoa ja/tai antitromboottisia lääkkeitä, heidän trombositariivonsa olivat matalat tai he olivat vähintään 65-vuotiaita. Potilaille on kerrottava verenhukan mahdollisista merkeistä ja oireista. Lääkärin on arvioitava ja hoidettava verenvuototapahtumia asianmukaisesti. Sotaterseptia ei pidä antaa, jos potilaalla on parhaillaan vakava verenvuototapahtuma.

Kliinisten tietojen rajoitukset

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana tutkittavia, joilla oli immuunikatovirukseen (HIV) liittyvä keuhkovaltimoverenpainetauti, portahypertensioon liittyvä keuhkoverenpainetauti, skistosomiaasiin liittyvä keuhkovaltimoverenpainetauti tai keuhkojen veno-okklusiiviseen tautiin liittyvä keuhkovaltimoverenpainetauti.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,20 mg polysorbaatti 80:tä per ml käyttökuntoon saatettua liuosta. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on suositeltavaa tehdä raskaustesti ennen hoidon aloittamista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen, jos hoito lopetetaan (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Sotaterseptin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (enemmän alkionmenetyksiä kiinnittymisen jälkeen, sikiöiden painon pienenemistä ja luutumisen hidastumista) (ks. kohta 5.3).

Winrevair-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö sotatersepti ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Imetys on lopetettava hoidon ajaksi ja siihen asti, kunnes viimeisen annoksen saamisesta on kulunut 4 kuukautta.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehtyjen havaintojen perusteella sotatersepti saattaa heikentää naisten ja miesten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sotaterseptillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky (24,5 %), nenäverenvuoto (22,1 %), telangiektasia (16,6 %), ripuli (15,3 %), heitehuimaus (14,7 %), ihottuma (12,3 %) ja trombositopenia (10,4 %).

Yleisimmin raportoituja vakavia haittavaikutuksia olivat trombositopenia (< 1 %) ja nenäverenvuoto (< 1 %).

Haittavaikutuksia, jotka yleisimmin johtivat hoidon keskeyttämiseen, olivat nenäverenvuoto ja telangiektasia.

Haittavaikutustaulukko

Sotaterseptin turvallisuutta on arvioitu lumekontrolloidussa STELLAR-avaintutkimuksessa. Tutkimuksessa sotaterseptiä annettiin 163 potilaalle, joilla oli keuhkovaltimoverenpainetauti (ks. kohta 5.1). Sotaterseptihoidon keston mediaani oli 313 päivää.

Seuraavassa taulukossa on lueteltu sotaterseptin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään

seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$) ja hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$).

Taulukko 3: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Trombosytopenia ^{1,2} Hemoglobiiniarvon suureneminen ¹
Hermosto	Hyvin yleinen	Heitehuimaus Päänsärky
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli
	Yleinen	Ienverenvuoto
Iho ja ihonalainen kudokse	Hyvin yleinen	Telangiectasia ¹ Ihottuma
	Yleinen	Punoitus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Pistoskohdan kutina
Tutkimukset	Yleinen	Kohonnut verenpaine ^{1,3}

¹ Ks. valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

² Sisältää seuraavat: ”trombosytopenia” ja ”verihiutaleiden määrän pieneneminen”

³ Sisältää seuraavat: ”hypertensio”, ”kohonnut diastolinen verenpaine” ja ”verenpaineen kohoaminen”

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hemoglobiiniarvon suureneminen

STELLAR-tutkimuksessa hemoglobiiniarvon suurenemista (”suurentunut hemoglobiiniarvo” ja ”polysyttemia”) ilmoitettiin haittavaikutuksena 8,6 %:lla sotaterseptia saaneista potilaista. Laboratoriodatan perusteella hemoglobiiniarvon kohtalaista suurenemista ($> 1,24 \text{ mmol/l}$ [20 g/l] viitealueen ylärajan yläpuolelle) ilmeni 15,3 %:lla sotaterseptia saaneista potilaista. Hemoglobiiniarvojen suurenemista hoidettiin annosta muuttamalla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Trombosytopenia

Trombosytopeniaa (”trombosytopenia” ja ”pienentynyt verihiutaleiden määrä”) ilmoitettiin 10,4 %:lla sotaterseptia saaneista potilaista. Verihiutaleiden määrän vaikea-asteista pienenemistä niin, että määrä oli $< 50 \times 10^9/\text{l}$, ilmeni 2,5 %:lla sotaterseptia saaneista potilaista. Trombosytopeniaa ilmoitettiin useammin potilailla, jotka saivat myös prostasykliini-infuusiohoitoa (21,5 %), kuin potilailla, jotka eivät saaneet prostasykliini-infuusiohoitoa (3,1 %). Trombosytopenia hoidettiin annosta muuttamalla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Telangiectasia

Telangiectasiaa todettiin 16,6 %:lla sotaterseptia saaneista potilaista. Mediaaniaika tapahtuman ilmaantumiseen oli 18,6 viikkoa. Telangiectasian vuoksi hoidon lopettaneiden osuus oli sotaterseptiryhmässä 1 %.

Kohonnut verenpaine

Kohonnutta verenpainetta ilmoitettiin 4,3 %:lla sotaterseptia saaneista potilaista. Sotaterseptia saaneilla potilailla systolisen verenpaineen keskiarvo oli kohonnut lähtötilanteesta 2,2 mmHg ja diastolisen verenpaineen keskiarvo oli kohonnut 4,9 mmHg 24 viikon kohdalla.

Läkkäät

Verenvuototapahtumia lukuun ottamatta (erityisen kliinisen seurannan kohteena olleiden haittatapahtumien kollektiivinen ryhmä) turvallisuudessa ei havaittu eroja < 65 -vuotiaiden ja ≥ 65 -vuotiaiden potilaiden alaryhmien välillä. Verenvuototapahtumia ilmeni yleisemmin sotaterseptia

saaneiden vanhempien potilaiden alaryhmässä (52 %:lla vs. 31,9 %:lla alle 65-vuotiaista potilaista), mutta ikäryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa minkään tietyn verenvuototapahtuman suhteen. Vakavia verenvuotoja ilmeni 3,6 %:lla < 65-vuotiaista ja 8,0 %:lla ≥ 65-vuotiaista sotaterseptia saaneista potilaista.

Pitkän aikavälin turvallisuustiedot

Pitkän aikavälin turvallisuustietoja on saatavilla yhdistetyistä vaiheen 2 ja vaiheen 3 kliinisistä tutkimuksista (n = 431). Altistuksen keston mediaani oli 657 päivää. Turvallisuusprofiili oli yleisesti samanlainen kuin STELLAR-avaintutkimuksessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Terveillä vapaaehtoisilla toteutetussa vaiheen 1 tutkimuksessa yhdellä osallistujalla, joka sai sotaterseptia annoksella 1 mg/kg, ilmeni hemoglobiiniarvon suurenemista, johon liittyi oireinen kohonnut verenpaine. Nämä korjaantuivat flebotomialla.

Jos keuhkovaltimoverenpainetauti sairastavalla potilaalla ilmenee yliannostus, hemoglobiiniarvoa on seurattava tarkasti suurenemisen ja verenpaineen kohoamisen varalta, ja tarvittaessa on annettava tukihoitoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Sotatersepti ei poistu verestä hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: verenpainelääkkeet, keuhkoverenpainetaudin lääkkeet. ATC-koodi: C02KX06

Vaikutusmekanismi

Sotatersepti on aktiiviinin signaalinvälityksen estäjä. Se sitoutuu erittäin selektiivisesti aktiiviini A:han, joka on transformoiva kasvutekijä β (TGF- β)-ligandien suurperheeseen kuuluva dimeerinen glykoproteiini. Sitoutumalla tyypin IIa aktiivinireseptoriin (ActRIIA) aktiiviini A säätelee keskeisiä tulehdukseen, soluproliferaatioon, apoptoosiin ja kudosten homeostaasiin liittyviä signaaleja.

Aktiiviini A:n pitoisuudet ovat suurentuneet keuhkovaltimoverenpainetauti sairastavilla potilailla. Aktiiviinin sitoutuminen ActRIIA-reseptoriin edistää proliferaatiivista signaalinvälitystä ja vähentää antiproliferaatiivista luun morfogeneettisen proteiinin tyypin II reseptorin (BMPRII) signaalinvälitystä. Keuhkovaltimoverenpainetaudin taustalla oleva ActRIIA-BMPRII-signaalien epätasapaino saa aikaan verisuonisolujen hyperproliferaatiota, mikä aiheuttaa keuhkovaltimoiden seinämien patologistista remodellaatiota ja valtimon luumenin ahtautumista, suurentaa keuhkoverenkierron vastusta ja johtaa keuhkovaltimopaineen suurenemiseen ja oikean kammion toimintahäiriöön.

Sotatersepti muodostuu ligandia sitovasta rekombinantista homodimeerisestä tyypin IIA aktiivireseptorin ja Fc-domeenin (ActRIIA-Fc) fuusioproteiinista, joka sitoo liiallista aktiiviini A:ta ja muita ActRIIA-reseptorin ligandeja ja estää siten aktiiviinin signaalinvälityksen. Näin sotatersepti palauttaa proliferaatiota edistävän (ActRIIA/Smad2/3-välitteisen) ja antiproliferatiivisen (BMPRII/Smad1/5/8-välitteisen) signaalinvälityksen tasapainoa ja vaikuttaa siten verisuoniproliferaatioon.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaiheen 2 kliinisessä tutkimuksessa (PULSAR) arvioitiin keuhkoverenkierron vastusta keuhkovaltimoverenpainetautiä sairastavilla potilailla 24 viikon pituisen sotaterseptihoidon jälkeen. Keuhkoverenkierron vastus pieneni lähtötilanteesta merkittävästi enemmän ryhmissä, joissa tutkittavat saivat sotaterseptia annoksella 0,7 mg/kg tai 0,3 mg/kg, kuin lumeryhmässä. Lumeryhmän tietojen suhteen korjatun pienimmän neliösumman keskiarvon ero lähtötilanteeseen nähden oli $-269,4 \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$ (95 %:n luottamusväli: $-365,8, -173,0$) sotaterseptia annoksella 0,7 mg/kg saaneiden ryhmässä ja $-151,1 \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$ (95 %:n luottamusväli: $-249,6, -52,6$) sotaterseptia annoksella 0,3 mg/kg saaneiden ryhmässä.

Keuhkovaltimoverenpainetaudin rottamalleissa sotaterseptianalogi vähensi proinflammatoristen markkerien ilmentymistä keuhkovaltimoiden seinämissä, vähensi leukosyyttien kertymistä, esti endoteeli- ja sileälihassolujen proliferaatiota ja edisti apoptoosia vaurioituneissa verisuonissa. Näihin solumuutoksiin liittyi verisuonten seinämien ohenemista, valtimoiden ja oikean kammion patologisten muutosten kumoutumista ja hemodynamiikan paranemista.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sotaterseptin tehoa arvioitiin keuhkovaltimoverenpainetautiä sairastavilla aikuisilla potilailla STELLAR-avaintutkimuksessa. STELLAR oli kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmillä toteutettu kliininen monikeskustutkimus, johon osallistui 323 keuhkovaltimoverenpainetautiä (WHO-ryhmän 1 toimintakykyluokka II tai III) sairastavaa potilasta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan ihon alle 3 viikon välein joko sotaterseptia (aloitusannos 0,3 mg/kg, suurennettiin tavoiteannokseksi 0,7 mg/kg) ($n = 163$) tai lumelääkettä ($n = 160$). Pitkän aikavälin kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana potilaat jatkoivat siinä ryhmässä, johon heidät oli satunnaistettu, kunnes kaikki potilaat olivat suorittaneet loppuun viikon 24.

Tähän tutkimukseen osallistuneet tutkittavat olivat aikuisia, joiden mediaani-ikä oli 48,0 vuotta (vaihteluväli: 18–82 vuotta), ja heistä 16,7 % oli ≥ 65 -vuotiaita. Painon mediaani oli 68,2 kg (vaihteluväli: 38,0–141,3 kg), 89,2 % tutkittavista oli valkoihoisia, 79,3 % oli taustaltaan muita kuin espanjankielisiä tai latinalaisamerikkalaisia, ja 79,3 % oli naisia. Potilaiden keuhkovaltimoverenpainetauti oli etiologialtaan yleisimmin idiopaattinen primaarinen keuhkovaltimoverenpainetauti (58,5 %), periytyvä primaarinen keuhkovaltimoverenpainetauti (18,3 %) tai sidekudossairauteen liittyvä keuhkovaltimoverenpainetauti (14,9 %), keuhkovaltimoverenpainetauti, joka liittyi yksinkertaiseen synnynnäiseen sydänvikaan, jonka yhteydessä oli korjattu systeemisen verenkierron ja keuhkoverenkierron välisiä oikovirtauksia (5 %) tai lääkkeisiin tai toksineihin liittyvä keuhkovaltimoverenpainetauti (3,4 %). Keuhkovaltimoverenpainetautidiagnoosista seulontaan kuluneen ajan keskiarvo oli 8,76 vuotta.

Suurin osa tutkittavista sai keuhkovaltimoverenpainetaudin taustahoitona kolmea valmistetta (61,3 %) tai kahta valmistetta (34,7 %), ja yli kolmasosa (39,9 %) tutkittavista sai prostasykliini-infuusiovalmistetta. Tutkittavia, joiden WHO-toimintakykyluokka oli II, oli 48,6 %, ja tutkittavia, joiden toimintakykyluokka oli III, oli 51,4 %. STELLAR-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli todettu HIV-infektioon liittyvä keuhkovaltimoverenpainetauti, keuhkovaltimoverenpainetauti, johon liittyi portahypertensio, skistosomiaasiin liittyvä keuhkovaltimoverenpainetauti tai keuhkojen veno-okklusiivinen tauti.

Ensisijainen tehoa koskeva päätetapahtuma oli 6 minuutin kävelytestin (6MWD) tuloksen muutos lähtötilanteesta viikon 24 kohdalla. Sotaterseptihoitoryhmässä lumeryhmän tietojen suhteen korjattu

6MWD-testituloksen muutos lähtötilanteesta oli viikon 24 kohdalla 40,8 metriä (95 %:n luottamusväli: 27,5, 54,1; $p < 0,001$). Viikon 24 kohdalla todettujen lumeryhmän tietojen suhteen korjattujen 6MWD-testitulosten muutosten mediaani arvioitiin myös alaryhmittäin. Hoitovaikutus oli johdonmukainen sukupuoleen, keuhkovaltimoverenpainetaudin diagnostiseen ryhmään, lähtötilanteessa käytettyyn taustahoitoon, lähtötilanteessa käytettyyn prostasykliini-infuusiohoitoon, WHO-toimintakykyluokkaan ja lähtötilanteen keuhkoverenkierron vastukseen perustuvien alaryhmien välillä.

Toissijaisiin päätetapahtumiin kuuluivat paremmat tulokset usean osa-alueen paranemisen osalta (multicomponent improvement, MCI), keuhkoverenkierron vastuksen pieneneminen, B-tyypin natriureettisen N-terminaalisen propeptidin (NT-proBNP) pitoisuuden pieneneminen, WHO-toimintakykyluokan paraneminen sekä pidempi aika kuolemaan tai ensimmäiseen kliinisen tilan pahenemistapahtumaan.

Usean osa-alueen paraneminen oli ennalta määritelty päätetapahtuma, jonka mittarina oli niiden potilaiden osuus, joiden osalta oli viikon 24 kohdalla saavutettu lähtötilanteeseen verrattuna kaikki seuraavat kolme kriteeriä: 6MWD-testituloksen paraneminen (piteneminen ≥ 30 m), NT-proBNP-pitoisuuden paraneminen (NT-proBNP-pitoisuuden pieneneminen ≥ 30 % tai NT-proBNP-pitoisuuden pysyminen tasolla < 300 ng/l tai tämän tason saavuttaminen) ja WHO-toimintakykyluokan paraneminen tai WHO-toimintakykyluokan II säilyminen.

Taudin etenemisen mittarina oli aika kuolemaan tai ensimmäiseen kliinisen tilan pahenemistapahtumaan. Kliinisen tilan pahenemistapahtumia olivat joutuminen keuhkon- ja/tai sydämensiirtojonoon tilan pahenemisen vuoksi, tarve aloittaa oirelääkitys hyväksytyllä keuhkovaltimoverenpainetaudin hoitoon käytettävällä valmisteella tai tarve suurentaa prostasykliini-infuusion annosta ≥ 10 %, eteisseptostomian tarve, sairaalahoito (≥ 24 tuntia) keuhkovaltimoverenpainetaudin pahenemisen vuoksi ja keuhkovaltimoverenpainetaudin paheneminen (WHO-toimintakykyluokan huononeminen ja 6MWD-testituloksen pieneneminen ≥ 15 % riippumatta siitä, ilmenivätkö nämä tapahtumat samaan aikaan tai eri aikoina). Tietoja kliinisen tilan pahenemistapahtumista ja kuolemista kerättiin, kunnes viimeinen potilas oli ollut viikon 24 vastaanottokäynnillä (tiedot tiedonkeruun päättymispäivään asti; altistuksen keston mediaani 33,6 viikkoa).

Viikon 24 kohdalla usean osa-alueen paranemista havaittiin 38,9 %:lla sotaterseptihoitoa saaneista potilaista vs. 10,1 %:lla lumeryhmästä ($p < 0,001$). Keuhkoverenkierron vastuksen osalta sotatersepti- ja lumehoidon välisen eron mediaani oli $-234,6 \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$ (95 %:n luottamusväli: $-288,4$, $-180,8$; $p < 0,001$). NT-proBNP-pitoisuuden osalta sotatersepti- ja lumehoidon välisen eron mediaani oli $-441,6 \text{ pg/ml}$ (95 %:n luottamusväli: $-573,5$, $-309,6$; $p < 0,001$). WHO-toimintakykyluokka parani lähtötilanteesta 29 %:lla sotaterseptiryhmän potilaista ja 13,8 %:lla lumeryhmän potilaista ($p < 0,001$).

Sotaterseptihoito vähensi kuolemantapauksia ja kliinisen tilan pahenemistapahtumia 82 % (riskitiheyksien suhde [HR]: 0,182, 95 %:n luottamusväli: 0,075, 0,441; $p < 0,001$) lumelääkkeeseen verrattuna (ks. taulukko 4). Sotaterseptin hoitovaikutus lumelääkkeeseen verrattuna alkoi viikkoon 10 mennessä ja jatkui tutkimuksen keston ajan.

Taulukko 4: Kuolema tai kliinisen tilan pahenemistapahtumat

	Lumelääke (N = 160)	Sotatersepti (N = 163)
Niiden tutkittavien kokonaismäärä, jotka kuolivat tai joilla ilmeni ainakin yksi kliinisen tilan pahenemistapahtuma, n (%)	29 (18,1)	7 (4,3)
Kuoleman tai kliinisen tilan ensimmäisen pahenemistapahtuman arviointi*, n (%)		
Kuolema	6 (3,8)	2 (1,2)
Joutuminen keuhkon- ja/tai sydämensiirtojonoon tilan pahenemisen vuoksi	1 (0,6)	1 (0,6)
Eteisseptostomian tarve	0 (0,0)	0 (0,0)
Keuhkoaltimoverenpainetautiin liittyvä sairaalahoito (≥ 24 tuntia)	8 (5,0)	0 (0,0)
Keuhkoaltimoverenpainetaudin paheneminen [†]	15 (9,4)	4 (2,5)

* Tutkittavalta voi olla kirjattuna useampia kuin yksi arviointi ensimmäisestä kliinisen tilan pahenemistapahtumasta. Tutkittavia, joilta oli kirjattuna useampia kuin yksi arviointi ensimmäisestä kliinisen tilan pahenemistapahtumasta, oli lumelääkettä saaneista 2 ja sotaterseptiä saaneista ei yhtään. Analyysistä suljettiin pois komponentti ”tarve aloittaa oirelääkitys hyväksytyllä keuhkoaltimoverenpainetaudin hoitoon käytettävällä valmisteella tai tarve suurentaa prostasykliini-infuusion annosta vähintään 10 %”.

[†] Keuhkoaltimoverenpainetaudin paheneminen määritellään molempien seuraavien tapahtumien ilmenemisenä samaan aikaan, vaikka ne olisivat alkaneet eri aikoina, verrattuna lähtötilanteeseen: (a) WHO-toimintakykyluokan huononeminen (esim. luokasta II luokkaan III, luokasta III luokkaan IV tai luokasta II luokkaan IV); ja (b) 6MWD-testituloksen pieneneminen ≥ 15 % (vahvistettuna kahdella 6MWT-testillä, joiden välillä on vähintään 4 tuntia ja enintään 1 viikko).

N = tutkittavien määrä koko analyysijoukossa; n = tutkittavien määrä kategoriassa. Prosentuaaliset osuudet on laskettu seuraavasti: $(n/N) \cdot 100$.

Immunogeenisuus

STELLAR-tutkimuksessa viikon 24 kohdalla havaittiin lääkevasta-aineita 44:llä 163:sta (27 %) sotaterseptiä käyttäneestä potilaasta. Näistä 44 potilaasta 12:lla todettiin neutraloivia vasta-aineita sotaterseptiä vastaan. Lääkevasta-aineiden vaikutuksista farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen ei havaittu näyttöä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Winrevair-valmisteen käytöstä keuhkoaltimoverenpainetaudin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun keuhkoaltimoverenpainetautia sairastaville potilaille annettiin hoitoa annoksella 0,7 mg/kg 3 viikon välein, vakaan tilan AUC-arvon geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin prosentteina [CV%]) oli 171,3 mikrog×d/ml (34,2 %) ja vakaan tilan huippupitoisuuden (C_{max}) geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin prosentteina [CV%]) oli 9,7 mikrog/ml (30 %). Sotaterseptin AUC ja C_{max} suurenevät suhteessa annokseen. Vakaa tila saavutetaan noin 15 hoitoviikon kuluessa. Sotaterseptin AUC:n kumulaatiosuhde oli noin 2,2.

Imeytyminen

Ihon alle annettavan lääkemuodon absoluuttinen hyötyosuus on populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella noin 66 %. Sotaterseptin huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluvan ajan (t_{max}) mediaani oli noin 7 päivää (vaihteluväli 2–8 päivää), kun valmistetta annettiin toistuvasti 4 viikon välein.

Jakautuminen

Sotaterseptin sentraalinen jakautumistilavuus (CV%) on noin 3,6 l (24,7 %). Perifeerinen jakautumistilavuus (CV%) on noin 1,7 l (73,3 %).

Biotransformaatio

Sotatersepti kataboloituu tavanomaisilla proteiinien hajoamisprosesseilla.

Eliminaatio

Sotaterseptin puhdistuma on noin 0,18 l/vrk. Terminaalisen puoliintumisajan geometrinen keskiarvo (CV%) on noin 21 vuorokautta (33,8 %).

Erityisryhmät

Ikä, sukupuoli ja etninen tausta

Sotaterseptin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä ikään (18–81 vuotta), sukupuoleen tai etniseen taustaan (82,9 % valkoihoisia, 3,1 % mustaihoisia, 7,1 % aasialaisia ja 6,9 % muita) perustuvia eroja.

Paino

Sotaterseptin puhdistuma ja sentraalinen jakautumistilavuus ovat sitä suuremmat, mitä suurempi on potilaan paino. Suositeltu painoon perustuva annostusohjelma johtaa yhdenmukaisiin sotaterseptialtistuksiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Sotaterseptin farmakokinetiikka oli vastaavanlainen keuhkovaltimoverenpainetautia sairastavilla potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR 30–89 ml/min/1,73 m²), kuin potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Sotaterseptin farmakokinetiikka oli vastaavanlainen myös potilailla, joilla oli keuhkovaltimoverenpainetautiin liittymätön loppuvaiheen munuaissairaus, kuin potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Sotatersepti ei poistu verestä hemodialyysillä. Sotaterseptia ei ole tutkittu keuhkovaltimoverenpainetautia sairastavilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Maksan vajaatoiminta

Sotaterseptia ei ole tutkittu keuhkovaltimoverenpainetautia sairastavilla potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (Child–Pughin luokat A–C). Maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan sotaterseptin metaboliaan, sillä sotatersepti metaboloituu soluissa katabolisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sotaterseptillä ei ole tehty karsinogeenisuus- tai mutageenisuustutkimuksia.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Pisimmät toksisuustutkimukset, joissa valmistetta annettiin ihon alle, kestivät rotilla 3 kuukautta ja apinoilla 9 kuukautta. Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin rotilla: kiveksen viejätiehyiden / kivesten degeneraatio, lisämunuaisten kongestio/nekroosi, membranoproliferatiivinen munuaiskerästulehdus ja tubulointerstitiaalinen nefriitti. Munuaisten muutokset eivät korjaantuneet 1 kuukauden pituisen toipumisjakson jälkeen. Apinoilla havaittiin haittavaikutuksina muun muassa soluväliaineen suurentunutta määrää kortikomedullaarisen rajan alueella, glomerulusten pienentynyttä kokoa, munuaiskerästulehdusta ja tubulointerstitiaalista nefriittiä. Apinoilla todetut munuaismuutokset olivat osittain korjaantuneet 3 kuukauden toipumisjakson jälkeen. Rotilla ja apinoilla NOAEL-arvo (suurin annos, jolla ei saada merkitsevää vastetta) saavutettiin, kun sotaterseptialtistukset olivat ≤ 2-kertaisia verrattuna kliinisiin altistuksiin, joita todettiin suositellulla enimmäisannoksella ihmisillä. Muita

löydöksiä, joita apinoilla esiintyi kliinisen altistuksen raja-arvoilla, olivat tulehdusinfiltraatit maksassa, pernan imukudosdepleetio ja tulehdusinfiltraatit aivokammion suonipunoksessa.

Lisääntymistoksisuus

Naaraiden hedelmällisyyttä koskeneessa tutkimuksessa havaittiin kiimakierron pitenemistä, tiinehtyvyyden heikkenemistä, ennen kiinnittymistä ja kiinnittymisen jälkeen tapahtuneiden alkionmenetysten määrän suurenemista ja elävien poikasten määrän pienenemistä poikueissa. Naaraiden hedelmällisyyteen liittyviä päätetapahtumia koskeva NOAEL-arvo saavutettiin, kun sotaterseptialtistus oli 2-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen (AUC-arvon perusteella), joka todettiin suositellulla enimmäisannoksella ihmisillä.

Uroksilla ilmeni korjaantumattomia histologisia muutoksia kivesten viejätiehyissä, kiveksissä ja lisäkiveksissä. Rotan kivesten histomorfologiset muutokset korreloivat pienentyneeseen hedelmällisyysindeksiin, joka korjaantui 13 viikon pituisen lääkkeettömän jakson aikana. Kivesten histologisiin muutoksiin liittyvää NOAEL-arvoa ei ole varmistettu, ja urosten hedelmällisyyden toiminnallisiin muutoksiin liittyvä NOAEL-arvo vastaa kaksinkertaista systeemistä altistusta ihmiselle suositellun enimmäisannoksen aiheuttamaan kliiniseen altistukseen nähden.

Alkion ja sikiön kehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia koskeneissa tutkimuksissa rotilla ja kaneilla ilmeni elävien sikiöiden määrän ja sikiöiden painon pienenemistä, luutumisen viivästymistä sekä sikiöiden resorption ja implantaation jälkeisten alkionmenetysten lisääntymistä. Ainoastaan rotilla havaittiin luuston muutoksia (ylimääräisten kylkiluiden lukumäärä suureni ja rintanikamien ja lannenikamien lukumäärässä tapahtui muutoksia). NOAEL-arvo saavutettiin, kun sotaterseptialtistus oli rotilla kaksinkertainen ja kaneilla 0,4-kertainen ihmiselle suositellun enimmäisannoksen aiheuttamaan kliiniseen altistukseen nähden.

Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa ei havaittu sotaterseptiin liittyviä haittavaikutuksia ensimmäisen F-polven (F1) poikasilla, joiden emojen arvioidut altistukset tiineyden aikana olivat enintään 2-kertaisia verrattuna altistuksiin, joita todettiin suositellulla enimmäisannoksella ihmisillä. F1-poikasilla, joiden emoille oli annettu valmistetta imetyksen aikana, poikasten painon lasku korreloi sukukypsyuden saavuttamisen viivästymisen kanssa. Poikasten kasvuun ja kehitykseen liittyvä NOAEL-arvo vastaa 0,6-kertaista systeemistä altistusta ihmiselle suositellun enimmäisannoksen aiheuttamaan kliiniseen altistukseen nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Sitruunahappomonohydraatti (E330)
Natriumsitraatti (E331)
Polysorbaatti 80 (E433)
Sakkaroosi

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana biokemiallisesti ja biofysikaalisesti stabiilina 4 tuntia 30 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä lääkevalmiste on käytettävä käyttökuntoon saattamisen jälkeen välittömästi tai viimeistään 4 tunnin kuluttua.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Winrevair 45 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2 ml:n vetoinen, tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on polymeeripinnoitettu bromibutylikumitulppa ja alumiinisuljin limenvihreällä irtinapsautettavalla polypropeenikorkilla ja joka sisältää 45 mg sotaterseptia.

Esitäytetty ruisku (tyypin I lasista valmistettu sylinteriampulli, joka on suljettu bromibutylikumitulpalla), jossa on 1 ml liuotinta.

Winrevair 60 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2 ml:n vetoinen, tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on polymeeripinnoitettu bromibutylikumitulppa ja alumiinisuljin viininpunaisella irtinapsautettavalla polypropeenikorkilla ja joka sisältää 60 mg sotaterseptia.

Esitäytetty ruisku (tyypin I lasista valmistettu sylinteriampulli, joka on suljettu bromibutylikumitulpalla), jossa on 1,3 ml liuotinta.

Winrevair injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten on saatavilla seuraavissa pakkauskoissa:

- injektiosetit, jotka sisältävät 1 injektiopullon, jossa on 45 mg kuiva-ainetta, 1 esitäytetyn ruiskun, jossa on 1,0 ml liuotinta, 1 annosteluruiskun, jonka mitta-asteikon tarkkuus on 0,1 ml, 1 injektiopulloliittimen (13 mm), 1 injektioneulan ja 4 antiseptistä pyyhettä
- injektiosetit, jotka sisältävät 2 injektiopulloa, joissa on 45 mg kuiva-ainetta, 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on 1,0 ml liuotinta, 1 annosteluruiskun, jonka mitta-asteikon tarkkuus on 0,1 ml, 2 injektiopulloliittintä (13 mm), 1 injektioneulan ja 8 antiseptistä pyyhettä

- injektioasetit, jotka sisältävät 1 injektiopullon, jossa on 60 mg kuiva-ainetta, 1 esitäytetyn ruiskun, jossa on 1,3 ml liuotinta, 1 annosteluruiskun, jonka mitta-asteikon tarkkuus on 0,1 ml, 1 injektiopulloliittimen (13 mm), 1 injektioneulan ja 4 antiseptistä pyyhettä
- injektioasetit, jotka sisältävät 2 injektiopulloa, joissa on 60 mg kuiva-ainetta, 2 esitäytettyä ruiskua, joissa on 1,3 ml liuotinta, 1 annosteluruiskun, jonka mitta-asteikon tarkkuus on 0,1 ml, 2 injektiopulloliittintä (13 mm), 1 injektioneulan ja 8 antiseptistä pyyhettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sopivan injektioasetin valinta

Jos potilaan paino edellyttää kahden 45 mg:n tai kahden 60 mg:n injektiopullon käyttöä, tulee käyttää yhtä 2 injektiopullon settiä, ei kahta 1 injektiopullon settiä. Näin potilaalle ei jouduta antamaan useita injektioita (ks. kohta 6.5).

Käyttökuntoon saattamista ja antamista koskevat ohjeet

Winrevair injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, on saatettava käyttökuntoon ennen käyttöä ja annettava kertainjektiona potilaan painon mukaan (ks. kohta 4.2).

Lue erillinen Käyttöohjeet-vihkonen, joka toimitetaan injektioasetin mukana. Siinä on yksityiskohtaiset vaiheittaiset ohjeet lääkevalmisteen valmistelusta ja antamisesta. Seuraavassa on yleiskatsaus käyttökuntoon saattamisesta ja lääkkeenannosta.

Käyttökuntoon saattaminen

- Ota setti jääkaapista ja odota 15 minuuttia, jotta esitäytetty ruisku (esitäytetyt ruiskut) ja lääkevalmiste lämpenevät huoneenlämpöisiksi ennen valmistelua.
- Tarkista injektiopullosta, ettei lääkevalmiste ole vanhentunut. Kuiva-aineen on oltava valkoista tai luonnonvalkoista, ja se saattaa olla kokonaisuutena tai rikkoutuneena kakkuna.
- Irrota kuiva-ainetta sisältävän injektiopullon kansi ja pyyhi kumitulppa antiseptisellä pyyhkeellä.
- Kiinnitä injektiopulloliitin injektiopulloon.
- Tarkasta silmämääräisesti, ettei esitäytetyssä ruiskussa ole vaurioita tai vuotoja ja että ruiskussa olevassa steriilissä vedessä ei ole näkyviä hiukkasia.
- Irrota esitäytetyn ruiskun korkki taittamalla ja kiinnitä ruisku injektiopulloliittimeen.
- Ruiskuta kaikki steriili vesi injektiopulloon kiinnitetyistä ruiskusta kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon:
 - 45 mg:n injektiopullon mukana toimitettava esitäytetty ruisku sisältää 1,0 ml steriiliä vettä
 - 60 mg:n injektiopullon mukana toimitettava esitäytetty ruisku sisältää 1,3 ml steriiliä vettä.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 45 mg:n injektiopullosta saa enintään 0,9 ml:n lääkeannoksen ja 60 mg:n injektiopullosta enintään 1,2 ml:n lääkeannoksen. Lopullinen pitoisuus käyttökuntoon saattamisen jälkeen on 50 mg/ml.

- Pyörittele injektiopulloa varovasti lääkevalmisteen saattamiseksi käyttökuntoon. Älä ravista äläkä sekoita voimakkaasti.
- Anna injektiopullon seistä enintään 3 minuuttia, jotta kuplat häviävät.
- Tarkasta käyttökuntoon saatettu liuos silmämääräisesti. Kun valmiste on sekoitettu oikein, käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta tai opaalinhoitoista ja väritöntä tai heikosti ruskehtavankeltaista, eikä siinä pitäisi olla paakkuja tai kuiva-ainetta.
- Kierrä ruisku irti injektiopulloliittimestä ja hävitä tyhjä ruisku.
- Jos potilaalle on määrätty 2 injektiopullon injektioasetti, valmiste toinen injektiopullo toistamalla tässä kohdassa kuvatut vaiheet.
- Käytä käyttökuntoon saatettu liuos mahdollisimman pian, mutta viimeistään 4 tunnin kuluttua

käyttökuntoon saattamisesta.

Annosteluruiskun valmistelu

- Tarkasta käyttökuntoon saatettu liuos silmämääräisesti ennen annosteluruiskun valmistelua. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitäisi olla kirkasta tai opaalinhoitoista ja väritöntä tai heikosti ruskehtavankeltaista, eikä siinä saa olla paakkuja tai kuiva-ainetta.
- Pyyhi injektiopulloliitin antiseptisella pyyhkeellä.
- Ota annosteluruisku pakkauksestaan ja kiinnitä ruisku injektiopulloliittimeen.
- Käännä ruisku ja injektiopullo ylösalaisin, ja vedä ruiskuun potilaan painon mukaan laskettu tarvittava määrä injektionestettä.
 - Jos annos edellyttää kahden injektiopullon käyttöä, vedä ruiskuun koko ensimmäisen injektiopullon sisältö ja lisää se hitaasti toiseen injektiopulloon, jotta saat varmasti oikean annoksen.
 - Käännä ruisku ja injektiopullo ylösalaisin ja vedä ruiskuun tarvittava määrä lääkevalmistetta.
- Poista ylimääräinen lääkevalmiste tai ilma ruiskusta tarvittaessa painamalla mäntää.
- Irrota ruisku injektiopulloliitimestä ja kiinnitä neula.

Antaminen

Winrevair annetaan kertainjektiona ihon alle.

- Valitse pistoskohta vatsasta (kohdan on oltava vähintään 5 cm:n päässä navasta), reiden yläosasta tai olkavarresta ja pyyhi pistoskohta antiseptisella pyyhkeellä. Valitse jokaiselle pistokselle uusi kohta, jossa ei ole arpia, aristusta eikä mustelmia.
 - Jos potilas tai häntä hoitava henkilö antaa lääkkeen, hänet on koulutettava pistoksen antamiseen vain vatsaan tai reiden yläosaan (ks. **Käyttöohjeet**-vihkonen).
- Anna pistos ihon alle.
- Hävitä tyhjä ruisku. Älä käytä ruiskua uudelleen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyttä koskevat ohjeet, ks. kohta 4.4.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.8.2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.3.2025

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.