▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Winrevair® 45 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Winrevair® 60 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Winrevair 45 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 45 mg sotaterceptu. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 50 mg sotaterceptu.

Winrevair 60 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 60 mg sotaterceptu. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 50 mg sotaterceptu.

Sotatercept je rekombinantní homodimerní fúzní protein sestávající z extracelulární domény lidského receptoru aktivinu typu IIA (ActRIIA) navázaný na Fc doménu lidského IgG1 produkovaný v ovariálních buňkách křečíka čínského (CHO) technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok (prášek pro injekci).

Prášek: bílý až bělavý prášek.

Rozpouštědlo: čirá bezbarvá voda pro injekci.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Winrevair je indikován k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) v kombinaci s jinými terapiemi PAH u dospělých pacientů s funkční třídou dle WHO (WHO FC) II až III ke zlepšení zátěžové kapacity (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Winrevair má být zahájena a sledována pouze lékařem se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou PAH.

Dávkování

Přípravek Winrevair se podává jednou za 3 týdny jako jednorázová subkutánní injekce podle pacientovy tělesné hmotnosti.

Doporučená zahajovací dávka
Před první dávkou mají být stanoveny hladiny hemoglobinu (Hgb) a počty trombocytů (viz bod 4.4). Zahájení léčby je kontraindikováno, pokud je počet trombocytů trvale < 50 x 10^9/l (viz bod 4.3).

Léčba je zahajována jednorázovou dávkou 0,3 mg/kg (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Objem injekce při dávce 0,3 mg/kg

Rozmezí pacientovy tělesné hmotnosti (kg)	Objem injekce (ml)*	Typ soupravy
30,0 – 40,8	0,2	Souprava obsahující 1 x 45mg injekční lahvičku
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	Souprava obsahující 1 x 60mg injekční lahvičku
174,2 – 180,0	1,1	

*Koncentrace rekonstituovaného roztoku je 50 mg/ml (viz bod 6.6)

Doporučená cílová dávka
Tři týdny po jednorázové zahajovací dávce 0,3 mg/kg, a po ověření přijatelných hladin hemoglobinu (Hgb) a počtu trombocytů, má být dávka zvýšena na doporučenou cílovou dávku 0,7 mg/kg (viz bod 4.2 *"Úprava dávkování při zvýšení hladiny hemoglobinu nebo snížení počtu trombocytů")*. Léčba má pokračovat dávkou 0,7 mg/kg každé 3 týdny, pokud není nutná úprava dávky.

Tabulka 2: Objem injekce při dávce 0,7 mg/kg

Rozmezí pacientovy tělesné hmotnosti (kg)	Objem injekce (ml)*	Typ soupravy
30,0 – 31,7	0,4	Souprava obsahující 1 x 45mg injekční lahvičku
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	Souprava obsahující 1 x 60mg injekční lahvičku
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	Souprava obsahující 2 x 45mg injekční lahvičku
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	Souprava obsahující 2 x 60mg injekční lahvičku
139,0 – 146,0	2,0	
146,1 – 153,2	2,1	
153,3 – 160,3	2,2	
160,4 – 167,4	2,3	
167,5 a více	2,4	

*Koncentrace rekonstituovaného roztoku je 50 mg/ml (viz bod 6.6)

Úprava dávkování při zvýšení hladiny hemoglobinu nebo snížení počtu trombocytů
Hladina Hgb a počty trombocytů mají být monitorovány po dobu prvních 5 dávek, nebo déle, pokud jsou hodnoty nestabilní. Poté mají být hladina Hgb a počty trombocytů kontrolovány každé 3 až 6 měsíců a v případě potřeby má být dávka upravena (viz body 4.4. a 4.8).

Léčba má být odložena o 3 týdny (tj. posunutí jedné dávky), pokud dojde ke kterémukoli z následujících případů:

- hladina Hgb od předchozí dávky stoupne o > 1,24 mmol/l (2 g/dl) a je nad horní hranicí normální hodnoty.
- hladina Hgb stoupne z výchozích hodnot o > 2,48 mmol/l (4 g/dl).
- hladina Hgb stoupne o > 1,24 mmol/l (2 g/dl) nad horní hranici normální hodnoty.
- počty trombocytů klesnou pod < 50 x 10^9/l.

Před opětovným nasazením léčby mají být znovu zjištěny hladiny Hgb a počty trombocytů.

Pokud je léčba odložena o > 9 týdnů, má být léčba znovu zahájena dávkou 0,3 mg/kg a dávka má být zvýšena na 0,7 mg/kg po ověření přijatelných hodnot Hgb a počtu trombocytů.

Pokud je léčba odložena o > 9 týdnů kvůli konzistentnímu počtu trombocytů < 50 x 10^9/l, má lékař před opětovným zahájením léčby provést přehodnocení přínosu a rizika léčby pro pacienta.

Vynechaná dávka
Pokud dojde k vynechání dávky, podejte ji co nejdříve. Pokud se vynechaná dávka nepodá do 3 dnů od plánovaného data, je nutné upravit schéma tak, aby byly zachovány 3týdenní intervaly mezi dávkami.

Starší pacienti
U starších pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin
Na základě poruchy funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Sotatercept nebyl hodnocen u pacientů s PAH s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m^2).

Porucha funkce jater
Na základě poruchy funkce jater (klasifikace podle Childa-Pugha A až C) není nutná žádná úprava dávky. Sotatercept nebyl u pacientů s poruchou funkce jater hodnocen (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Winrevair u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Winrevair je určen pouze k jednorázovému použití.

Přípravek je nutno před použitím rekonstituovat. Rekonstituovaný léčivý přípravek je čirý až opalizující a bezbarvý až slabě hnědožlutý roztok.

Přípravek Winrevair má být podán subkutánní injekcí do břicha (nejméně 5 cm od pupku), horní části paže nebo horní části stehna. Nemá být aplikován do míst, která jsou zjizvená, citlivá nebo pohmožděná. Při dvou po sobě jdoucích injekcích nemá být použito stejné místo vpichu.

Přípravek Winrevair ve formě prášku a rozpouštědla pro injekční roztok je určen k použití pod vedením zdravotnického pracovníka (lékaře). Pacienti a pečovatelé mohou léčivý přípravek podávat, pokud to považují za vhodné a pokud absolvují školení od zdravotnického pracovníka o tom, jak přípravek Winrevair prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok rekonstituovat, připravit, odměřit a aplikovat. Zdravotnický pracovník má při další návštěvě brzy po proškolení potvrdit, že pacient nebo pečovatel provádí tyto kroky správně. Zdravotnický pracovník má taktéž zvážit opětovné potvrzení techniky podávání pacientem nebo pečovatelem, zejména pokud je dávka upravena, pokud pacient vyžaduje jinou sadu, pokud se u pacienta rozvine erytrocytóza (viz bod 4.4), nebo kdykoli podle uvážení zdravotnického pracovníka.

Podrobné pokyny ke správné přípravě a podání přípravku Winrevair jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s počtem trombocytů trvale < 50 x 10^9/l před zahájením léčby.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Erytrocytóza

U pacientů bylo během léčby sotaterceptem pozorováno zvýšení hladiny Hgb. Závažná erytrocytóza může zvyšovat riziko tromboembolických příhod a hyperviskózního syndromu. Zvýšená opatrnost je nutná u pacientů s erytrocytózou, u nichž je zvýšené riziko tromboembolických příhod. Hladiny Hgb je nutno monitorovat před každou dávkou po dobu prvních 5 dávek nebo déle, pokud jsou hodnoty nestabilní, a poté pravidelně každých 3 až 6 měsíců, aby se určilo, zda není potřeba dávku upravit (viz body 4.2 a 4.8). Pokud se u pacienta rozvine erytrocytóza, zdravotnický pracovník má zvážit přehodnocení techniky podávání pacientem nebo pečovatelem.

Závažná trombocytopenie

U některých pacientů používajících sotatercept bylo pozorováno snížení počtu trombocytů včetně závažné trombocytopenie (počty trombocytů < 50 x 10^9/l). Trombocytopenie byla hlášena častěji u pacientů dostávajících také infuzi prostacyklinu (21,5 %) ve srovnání s pacienty, kteří infuzi prostacyklinu nedostávají (3,1 %) (viz bod 4.8). Závažná trombocytopenie může zvýšit riziko krvácivých příhod. Počet trombocytů má být monitorován před každou dávkou po dobu podávání prvních 5 dávek nebo déle, pokud jsou hodnoty nestabilní, a poté každých 3 až 6 měsíců, aby se určilo, zda je nutná úprava dávky (viz bod 4.2).

Závažné krvácení

V klinických studiích byly během léčby sotaterceptem pozorovány závažné krvácivé příhody (včetně gastrointestinálního a intrakraniálního krvácení) u 4,3 % pacientů (viz bod 4.8).
Pacienti se závažnými krvácivými příhodami byli častěji na základní léčbě prostacyklinem a/nebo antitrombotiky, měli nízký počet trombocytů, nebo byli ve věku 65 let či starší. Pacienti mají být informováni o jakýchkoli známkách a příznacích ztráty krve. Lékař má krvácivé příhody náležitě vyhodnotit a léčit. Sotatercept nemá být podáván, pokud se u pacienta objeví závažné krvácení.

Omezení klinických údajů

Klinické studie nezahrnovaly účastníky s PAH spojenou s virem lidské imunodeficience (HIV), portální hypertenzí, schistosomiázou nebo plicní venookluzivní chorobou (PVOD).

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,20 mg polysorbátu 80 v jednom ml rekonstituovaného roztoku. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Před zahájením léčby se ženám ve fertilním věku doporučuje provést těhotenský test. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a alespoň 4 měsíce po poslední dávce, pokud je léčba přerušena, používat účinnou antikoncepci (viz bod 5.3).

Těhotenství

Údaje o podávání sotaterceptu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (zvýšení postimplantačních ztrát, snížení tělesné hmotnosti plodu a opožděnou osifikaci) (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Winrevair se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se sotatercept/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Kojení má být během léčby a po dobu 4 měsíců po poslední podané dávce v rámci léčby přerušeno.

Fertilita

Na základě nálezů u zvířat může sotatercept zhoršovat ženskou a mužskou fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sotatercept nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly bolest hlavy (24,5 %), epistaxe (22,1 %), teleangiektazie (16,6 %), průjem (15,3 %), závratě (14,7 %), vyrážka (12,3 %) a trombocytopenie (10,4 %).

Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky byly trombocytopenie (< 1 %) a epistaxe (< 1 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušení léčby byly epistaxe a teleangiektazie.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost sotaterceptu byla hodnocena v pivotní klinické studii STELLAR, placebem kontrolované klinické studii se 163 pacienty s PAH léčenými sotaterceptem (viz bod 5.1). Medián trvání léčby sotaterceptem byl 313 dní.

Nežádoucí účinky hlášené u sotaterceptu jsou uvedeny v tabulce níže podle třídy orgánových systémů MedDRA a podle frekvence. Frekvence jsou definovány jako velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a velmi vzácné (< 1/10 000).

Tabulka 3: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie[1,2] Zvýšení hladiny hemoglobinu[1]
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Závratě Bolest hlavy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem
	Časté	Krvácení dásní
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Teleangiektazie[1] Vyrážka
	Časté	Erytém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Pruritus v místě vpichu
Vyšetření	Časté	Zvýšení krevního tlaku[1,3]

[1] Viz popis vybraných nežádoucích účinků
[2] Zahrnuje 'trombocytopenii' a 'snížení počtu trombocytů'
[3] Zahrnuje 'hypertenzi', 'zvýšení diastolického krevního tlaku' a 'zvýšení krevního tlaku'

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení hladiny hemoglobinu
V klinické studii STELLAR, byly hlášeny nežádoucí účinky zvýšení hladiny Hgb ('zvýšení hladiny hemoglobinu' a 'polycytemie') u 8,6 % pacientů používajících sotatercept. Na základě laboratorních dat došlo k mírnému zvýšení hladiny Hgb (> 1,24 mmol/l (2 g/dl) nad horní hranicí normálu) u 15,3 % pacientů používajících sotatercept. Zvýšení hladiny Hgb bylo zvládnuto úpravou dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Trombocytopenie
Trombocytopenie ('trombocytopenie' a 'pokles počtu trombocytů') byla hlášena u 10,4 % pacientů používajících sotatercept. Závažný pokles počtu trombocytů < 50 x 10^9/l se vyskytl u 2,5 % pacientů používajících sotatercept. Trombocytopenie byla hlášena mnohem častěji u pacientů zároveň léčených infuzemi prostacyklinu (21,5 %) v porovnání s pacienty, kterým infuze prostacyklinu podávány nebyly (3,1 %) Trombocytopenie byla zvládnuta úpravou dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Teleangiektazie
Teleangiektazie byly pozorovány u 16,6 % pacientů používajících sotatercept. Medián doby do nástupu byl 18,6 týdnů. K vysazení léčby kvůli teleangiektaziím došlo u 1 % pacientů ve skupině léčené sotaterceptem.

Zvýšení krevního tlaku
Zvýšení krevního tlaku bylo hlášeno u 4,3 % pacientů používajících sotatercept. U pacientů používajících sotatercept došlo v průběhu 24 týdnů ke zvýšení průměrné hodnoty systolického krevního tlaku z výchozích hodnot o 2,2 mmHg a diastolického krevního tlaku o 4,9 mmHg.

Starší pacienti

Kromě krvácivých příhod (souhrnná skupina klinických nežádoucích příhod) nebyly v bezpečnosti mezi věkovými podskupinami < 65letých a ≥ 65letých žádné rozdíly. Krvácivé příhody se vyskytovaly častěji u podskupiny starších pacientů (52 % vs. 31,9 % u pacientů < 65 let); léčených sotaterceptem, nicméně mezi věkovými kategoriemi nebyla u žádné specifické krvácivé příhody žádná výrazná nerovnováha.

Závažné krvácení se objevilo u 3,6 % pacientů < 65 let a u 8,0 % pacientů ≥ 65 let používajících sotatercept.

Dlouhodobé bezpečnostní údaje

Dlouhodobé bezpečnostní údaje jsou dostupné ze souhrnných klinických studií fáze 2 a fáze 3 (n=431). Medián doby trvání expozice sotaterceptu byl 657 dní. Bezpečností profil byl obecně podobný profilu pozorovanému v pivotní studii STELLAR.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10, e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

4.9 Předávkování

Ve studii fáze 1 se zdravými dobrovolníky se u jednoho účastníka, kterému byl podáván sotatercept v dávce 1 mg/kg, objevilo zvýšení hladiny Hgb spojené se symptomatickou hypertenzí, která se zlepšila po flebotomii.

V případě předávkování u pacienta s PAH je třeba pečlivě sledovat zvýšení hladiny Hgb a krevního tlaku a podle potřeby poskytnout podpůrnou péči (viz body 4.2 a 4.4). Sotatercept není dialyzovatelný během hemodialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenziva, antihypertenziva k léčbě plicní arteriální hypertenze, ATC kód: C02KX06

Mechanismus účinku

Sotatercept je inhibitorem aktivinové signální cesty s vysokou selektivitou pro Aktivin-A, což je dimerní glykoprotein, který patří do superrodiny ligandů ze skupiny transformujícího růstového faktoru-β (TGF-β). Aktivin-A se váže na receptor aktivinu typu IIA (ActRIIA), který reguluje klíčové signální cesty zánětu, buněčné proliferace, apoptózy a tkáňové homeostázy.

Hladiny Aktivinu-A jsou u pacientů s PAH zvýšeny. Vazba aktivinu na ActRIIA vede ke vzniku proliferativního signálu, zatímco dochází k utlumení signální cesty zprostředkované antiproliferativním receptorem kostního morfogenetického proteinu typu II (bone morphogenetic protein type II (BMPRII)). Nerovnováha signálních cest ActRIIA-BMPRII, která je základem PAH, vede k hyperproliferaci cévních buněk, což způsobuje patologickou přestavbu stěny plicních arterií, zúžení lumina arterií, zvýšení plicního cévního odporu a vede ke zvýšenému krevnímu tlaku v plicních arteriích a dysfunkci pravé komory.

Sotatercept se skládá z rekombinantního fúzního proteinu představujícího homodimerní receptor aktivinu typu IIA-Fc (ActRIIA-Fc), který funguje jako „ligandová past“, která vychytává nadbytečný Aktivin-A a další ligandy ActRIIA s cílem inhibovat aktivinovou signální cestu. V důsledku toho sotatercept přenastavuje rovnováhu proproliferativní (zprostředkované ActRIIA/Smad2/3) a antiproliferativní (zprostředkované BMPRII/Smad1/5/8) signální cesty modulující cévní proliferaci.

Farmakodynamické účinky

Klinická studie fáze 2 (PULSAR) hodnotila plicní vaskulární rezistenci (PVR) u pacientů s PAH po 24 týdnech léčby sotaterceptem. Pokles PVR z výchozích hodnot byl významně větší ve skupinách léčených sotaterceptem v dávkách 0,7 mg/kg a 0,3 mg/kg v porovnání se skupinou léčenou placebem. Na placebo upravená průměrná hodnota rozdílu od výchozích hodnot stanovená metodou nejmenších čtverců byla -269,4 dyn*sec/cm^5 (95% CI: -365,8; -173,0) ve skupině léčené sotaterceptem v dávce 0,7 mg/kg a -151,1 dyn*sec/cm^5 (95% CI: -249,6; -52,6) ve skupině léčené sotaterceptem v dávce 0,3 mg/kg.

V modelech PAH u potkanů, analog sotaterceptu snižoval expresi prozánětlivých markerů ve stěně plicní arterie, snižoval diapedézu leukocytů, inhiboval proliferaci endoteliálních buněk a buněk hladkého svalstva a podporoval apoptózu v nemocných cévách. Tyto buněčné změny byly spojeny s tenčími cévními stěnami, reverzní remodelací arterií a pravé srdeční komory a zlepšenou hemodynamikou.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost sotaterceptu byla hodnocena u dospělých pacientů s PAH v pivotní klinické studii STELLAR. STELLAR byla dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická klinická studie s paralelní skupinou, kde 323 pacientů s PAH (funkční třída II nebo III podle WHO Group 1) bylo randomizováno v poměru 1:1 do skupiny léčené sotaterceptem (zahajovací dávka 0,3 mg/kg zvýšená na cílovou dávku 0,7 mg/kg) (n=163) nebo placebem (n=160), které se podávaly subkutánně každé 3 týdny. Pacienti pokračovali ve své léčbě v dlouhodobé dvojitě zaslepené léčbě, dokud všichni pacienti nedokončili 24. týden léčby.

Účastníky této studie byli dospělí s mediánem věku 48,0 let (rozmezí: 18 až 82 let), z nichž 16,7 % bylo ve věku ≥ 65 let. Medián tělesné hmotnosti byl 68,2 kg (rozmezí: 38,0 až 141,3 kg); 89,2 % účastníků byli běloši, přičemž 79,3 % nebyli Hispánci nebo Latinoameričané; a 79,3 % byly ženy. Nejčastějšími etiologiemi PAH byly idiopatická PAH (58,5 %), dědičná PAH (18,3 %) a PAH související s onemocněními pojivové tkáně (14,9 %), PAH spojená s jednoduchým vrozeným srdečním onemocněním s opravenými systémovými-plicními zkraty (5 %), nebo PAH vyvolanou léky nebo toxiny (3,4 %). Průměrná doba od stanovení diagnózy PAH do screeningu byla 8,76 let.

Většina účastníků dostávala buď trojitou (61,3 %) nebo dvojitou (34,7 %) základní terapii PAH a více než jedna třetina (39,9 %) dostávala infuze prostacyklinu. Podíl účastníků s funkční třídou II dle WHO byl 48,6 % a s funkční třídou III dle WHO byl 51,4 %. Z klinické studie STELLAR byli vyloučeni pacienti, jimž byla diagnostikována PAH související s virem lidské imunodeficience (HIV), PAH související s portální hypertenzí, PAH související se schistosomiázou a plicní venookluzivní nemocí (PVOD).

Primárním kritériem hodnocení byla změna z výchozích hodnot 6minutového testu chůze (6MWD) ve 24. týdnu. Ve skupině léčené sotaterceptem byl medián na placebo upravené změny 6MWD z výchozích hodnot ve 24. týdnu 40,8 metru (95% CI: 27,5; 54,1; p <0,001). Medián na placebo upravených změn 6MWD ve 24. týdnu byl rovněž hodnocen u podskupin. Účinek léčby byl konzistentní napříč různými podskupinami včetně pohlaví, diagnostikované skupiny PAH, základní terapie na začátku, infuzní terapie prostacyklinem na začátku, WHO FC a výchozí PVR.

Sekundární cílové parametry zahrnovaly multikomponentní zlepšení (MCI), PVR, N-terminální natriuretický propeptid typu B (NT-proBNP), WHO FC, dobu do úmrtí nebo prvního výskytu příhody klinického zhoršení.

MCI zlepšení bylo předem definovaným kritériem hodnocení měřeným podle podílu pacientů, kteří ve 24. týdnu ve vztahu k výchozím hodnotám dosáhli všech třech následujících kritérií: zlepšení 6MWD (nárůst o ≥ 30 m), zlepšení N-terminálního natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) (pokles

NT-proBNP o ≥ 30 % nebo udržení/dosažení hladiny NT-proBNP < 300 ng/l) a zlepšení funkční třídy dle WHO nebo udržení funkční třídy II dle WHO.

Progrese onemocnění se měřila dobou do úmrtí nebo prvního výskytu příhody klinického zhoršení. Příhody klinického zhoršení zahrnovaly se zhoršením související zařazení do programu transplantace plic a/nebo srdce, potřebu zahájit záchrannou terapii schválenou základní terapií PAH nebo potřebu zvýšit dávku prostacyklinu v infuzi o ≥ 10 %, potřebu síňové septostomie, hospitalizaci kvůli zhoršení PAH (≥ 24 hodin) nebo zhoršení PAH (zhoršení funkční třídy dle WHO a snížení 6MWD o ≥ 15 %, kdy k oběma příhodám dojde současně nebo v různých časech). Příhody klinického zhoršení a úmrtí byly zaznamenávány, dokud poslední pacient neuskutečnil návštěvu ve 24. týdnu léčby (údaje do uzávěrky dat; medián trvání expozice 33,6 týdnů).

Ve 24. týdnu vykazovalo 38,9 % pacientů léčených sotaterceptem zlepšení MCI oproti 10,1 % ve skupině s placebem (p < 0,001). Medián léčebného rozdílu v PVR mezi skupinou se sotaterceptem a placebem byl -234,6 dyn*sec/cm^5 (95% CI: -288,4; -180,8; p < 0,001). Medián léčebného rozdílu v NT-proBNP mezi skupinami se sotaterceptem a placebem byl -441,6 pg/ml (95% CI: -573,5; -309,6; p < 0,001). Zlepšení funkční třídy dle WHO oproti výchozí hodnotě se objevilo u 29 % pacientů u sotaterceptu oproti 13,8 % u placeba (p < 0,001).

Léčba sotaterceptem vedla k 82% snížení (HR 0,182, 95% CI: 0,075; 0,441; p < 0,001) výskytu úmrtí nebo příhod klinického zhoršení ve srovnání s placebem (viz tabulka 4). Léčebný účinek sotaterceptu oproti placebu začal v týdnu 10 a pokračoval po dobu trvání studie.

Tabulka 4: Úmrtí nebo příhody klinického zhoršení

	Placebo (n=160)	**Sotatercept (n=163)**
Celkový počet subjektů, u kterých došlo k úmrtí nebo k alespoň jedné příhodě klinického zhoršení, n (%)	29 (18,1)	7 (4,3)
Vyhodnocení úmrtí nebo prvního výskytu příhod klinického zhoršení*, n (%)		
Úmrtí	6 (3,8)	2 (1,2)
Se zhoršením související zařazení do programu transplantace plic a/nebo srdce	1 (0,6)	1 (0,6)
Potřeba síňové septostomie	0 (0,0)	0 (0,0)
Hospitalizace specifická pro PAH (≥ 24 hodin)	8 (5,0)	0 (0,0)
Zhoršení PAH†	15 (9,4)	4 (2,5)

* U subjektu může být zaznamenáno více než jedno hodnocení při první příhodě klinického zhoršení . Při první příhodě klinického zhoršení bylo zaznamenáno více než jedno hodnocení u 2 subjektů ze skupiny léčené placebem a u žádného subjektu ze skupiny léčené sotaterceptem. Tato analýza vyloučila složku „potřeba zahájit záchrannou léčbu schválenou terapií PAH nebo potřebu zvýšit dávku infuzního prostacyklinu o 10 % nebo více“.

† Zhoršení výsledků léčby PAH je definováno jako výskyt obou z následujících příhod v jakýkoli okamžik, i když začaly v různou dobu, v porovnání s výchozími hodnotami: (a) zhoršení funkční třídy dle WHO (II na III, III na IV, II na IV atd.); a (b) snížení 6MWD o ≥ 15 % (potvrzené 2 6MWT s odstupem nejméně 4 hodin, ale ne více než 1 týden).
N = počet subjektů v populaci FAS; n = počet subjektů v kategorii. Procenta jsou vypočítána jako (n/N)*100.

Imunogenita

V týdnu 24 léčby v rámci studie STELLAR, byly protilátky proti sotaterceptu (ADA) zjištěny u 44/163 (27 %) pacientů léčených sotaterceptem. Mezi těmito 44 pacienty bylo 12 pacientů testováno s pozitivním výsledkem na neutralizující protilátky proti sotaterceptu. Nebyly zjištěny žádné klinické účinky protilátek proti sotaterceptu na farmakokinetiku, bezpečnost ani účinnost sotaterceptu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Winrevair u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě plicní arteriální hypertenze (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientů s PAH byl geometrický průměr (variační koeficient (%) (CV %)) AUC v rovnovážném stavu a maximální koncentrace v rovnovážném stavu (C_{max}) při dávce 0,7 mg/kg každé 3 týdny 171,3 µg×d/ml (34,2 %), respektive 9,7 µg/ml (30 %). AUC a C_{max} sotaterceptu se zvyšují proporcionálně s dávkou. Rovnovážného stavu se dosáhne po přibližně 15 týdnech léčby. Poměr akumulace AUC sotaterceptu byl přibližně 2,2.

Absorpce

Subkutánní formulace má absolutní biologickou dostupnost přibližně 66 % na základě populační farmakokinetické analýzy. Maximální koncentrace sotaterceptu je dosaženo za medián doby po podání několika subkutánních dávek každé 4 týdny (T_{max}), přibližně za 7 dní (rozmezí od 2 do 8 dní).

Distribuce

Centrální distribuční objem (CV%) sotaterceptu je přibližně 3,6 l (24,7 %). Periferní distribuční objem (CV%) je přibližně 1,7 l (73,3 %).

Biotransformace

Sotatercept se katabolizuje obecnými procesy degradace proteinů.

Eliminace

Clearance sotaterceptu je přibližně 0,18 l/den. Geometrický průměr terminálního poločasu (CV%) je přibližně 21 dní (33,8 %).

Zvláštní populace

Věk, pohlaví a rasa
Na základě věku (18 až 81 let), pohlaví nebo rasy (82,9 % kavkazská;3,1 % černošská; 7,1 % asijská a 6,9 % ostatní) nebyly ve farmakokinetice sotaterceptu pozorovány žádné klinicky významné rozdíly.

Tělesná hmotnost
Clearance a centrální distribuční objem sotaterceptu se zvyšují s rostoucí tělesnou hmotností. Doporučený dávkovací režim založený na tělesné hmotnosti vede ke konzistentním expozicím sotaterceptu.

Porucha funkce ledvin
Farmakokinetika sotaterceptu byla u pacientů s PAH s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR v rozmezí od 30 do 89 ml/min/1,73m^2) srovnatelná s farmakokinetikou u pacientů s normální funkcí ledvin (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m^2). Navíc je farmakokinetika sotaterceptu u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stádiu (ESRD) bez PAH srovnatelná s farmakokinetikou u pacientů s normální funkcí ledvin. Sotatercept není při hemodialýze dialyzovatelný. Sotatercept nebyl studován u pacientů s PAH s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73m^2).

Porucha funkce jater
Sotatercept nebyl u pacientů s PAH s poruchou funkce jater (klasifikace dle Childa a Pugha A až C)

hodnocen. Nepředpokládá se, že by porucha funkce jater měla vliv na metabolizaci sotaterceptu, protože je sotatercept metabolizován buněčným katabolismem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Se sotaterceptem nebyly provedeny žádné studie karcinogenity ani mutagenity.

Toxicita při opakovaném podání

U potkanů a opic trvaly nejdelší studie subkutánní toxicity 3 měsíce, respektive 9 měsíců. U potkanů, zahrnovaly nežádoucí účinky degeneraci vývodných kanálků/varlat, kongesci/nekrózu nadledvin a membránoproliferativní glomerulonefritidu a tubulointersticiální nefritidu ledvin. Změny ledvin nevykazovaly po 1měsíčním zotavovacím období reverzibilitu. U opic nežádoucí změny zahrnovaly zvýšení intersticiální matrix v kortikomedulární junkci, zmenšení velikosti glomerulů, glomerulonefritidu a tubulointersticiální nefritidu v ledvinách. U opic se po 3měsíčním zotavovacím období změny na ledvinách částečně upravily. Při hladině dávky bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL) u potkanů a opic byly expozice sotaterceptu ≤ 2krát vyšší než klinická expozice při maximální doporučené dávce pro člověka (MRHD). Další nálezy, které se vyskytly na hranici klinické expozice u opic, zahrnovaly zánětlivé infiltráty jater, lymfoidní depleci ve slezině a zánětlivé infiltráty v choroidálním plexu.

Reprodukční toxicita

Ve studii samičí fertility se prodloužila délka estrálního cyklu, snížila se četnost březosti, došlo ke zvýšení předimplantačních a postimplantačních ztrát a ke snížení velikosti živých vrhů. Při NOAEL pro koncové body samičí fertility byla expozice sotaterceptu 2krát vyšší než klinická AUC při MRHD.

U samců došlo k ireverzibilním histologickým změnám v eferentních kanálcích, varlatech a nadvarlatech. Histomorfologické změny ve varlatech potkanů korelovaly se sníženým indexem fertility, který se zvrátil během 13týdenního období bez léčby. NOAEL pro histologické změny varlat nebyla stanovena a NOAEL pro funkční změny samčí fertility poskytuje systémovou expozici 2krát vyšší než klinická expozice při MRHD.

Ve studiích embryonální/fetální vývojové toxicity provedené u potkanů a králíků došlo ke snížení počtu živých plodů a tělesné hmotnosti plodů, zpoždění osifikace a zvýšení resorpce a postimplantačních ztrát. Pouze u potkanů byly také kosterní variace (zvýšený počet nadpočetných žeber a změny v počtu hrudních nebo bederních obratlů). Při NOAEL u potkanů a králíků byly expozice sotaterceptu 2krát, resp. 0,4krát vyšší než klinická expozice při MRHD.

Ve studii pre- a postnatálního vývoje provedené u potkanů se sotaterceptem u mláďat první generace (F1) samic, kterým se během březosti podávaly dávky s odhadovanými expozicemi odpovídajícími až 2násobku maximální doporučené dávky u lidí, nedošlo k žádným nežádoucím účinkům. U mláďat první generace (F1) samic, kterým se dávky podávaly během laktace, korelovalo snížení hmotnosti mláďat s opožděným pohlavním zráním. NOAEL pro účinky na růst a dospívání u mláďat představuje systémovou expozici 0,6násobku klinické expozice při MRHD.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Monohydrát kyseliny citronové (E 330)
Dihydrát natrium-citrátu (E 331)
Polysorbát 80 (E 433)
Sacharosa

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Po rekonstituci

Biochemická a biofyzikální stabilita byla prokázána po dobu 4 hodin při 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být tento léčivý přípravek použit okamžitě, nejpozději však do 4 hodin po rekonstituci.

Pokud se nepoužije okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po rekonstituci přípravku před jeho použitím na odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Winrevair 45 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2ml injekční lahvička ze skla třídy I uzavřená zátkou z brombutylové pryže s polymerovým potahem a hliníkovým odtrhávacím víčkem s polypropylenovým krytem limetkové barvy obsahující 45 mg sotaterceptu.

Předplněná injekční stříkačka (zásobní vložka ze skla třídy I, uzavřená brombutylovou pryžovou zátkou) s 1 ml rozpouštědla.

Winrevair 60 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2ml injekční lahvička ze skla třídy I uzavřená zátkou z brombutylové pryže s polymerovým potahem a hliníkovým odtrhávacím víčkem s polypropylenovým krytem vínově červené barvy obsahující 60 mg sotaterceptu.

Předplněná injekční stříkačka (zásobní vložka ze skla třídy I, uzavřená brombutylovou pryžovou zátkou) s 1,3 ml rozpouštědla.

Přípravek Winrevair prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok je k dispozici v následujících velikostech balení:

- Souprava obsahující 1 injekční lahvičku s 45 mg prášku, 1 předplněnou injekční stříkačku s 1,0 ml rozpouštědla, 1 injekční stříkačku k podání přípravku se stupnicí po 0,1 ml, 1 adaptér na injekční lahvičku (13 mm), 1 injekční jehlu a 4 tampóny s alkoholem.
- Souprava obsahující 2 injekční lahvičky s 45 mg prášku, 2 předplněné injekční stříkačky s 1,0 ml rozpouštědla, 1 injekční stříkačku k podání přípravku se stupnicí po 0,1 ml, 2 adaptéry na injekční lahvičku (13 mm), 1 injekční jehlu a 8 tampónů s alkoholem.
- Souprava obsahující 1 injekční lahvičku s 60 mg prášku, 1 předplněnou injekční stříkačku s 1,3 ml rozpouštědla, 1 injekční stříkačku k podání přípravku se stupnicí po 0,1 ml, 1 adaptér na injekční lahvičku (13 mm), 1 injekční jehlu a 4 tampóny s alkoholem.
- Souprava obsahující 2 injekční lahvičky s 60 mg prášku, 2 předplněné injekční stříkačky s 1,3 ml rozpouštědla, 1 injekční stříkačku k podání přípravku se stupnicí po 0,1 ml, 2 adaptéry na injekční lahvičku (13 mm), 1 injekční jehlu a 8 tampónů s alkoholem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Výběr vhodné soupravy přípravku

Pokud tělesná hmotnost pacienta vyžaduje použití dvou 45mg nebo dvou 60mg injekčních lahviček, má být použita souprava se 2 injekčními lahvičkami místo dvou souprav s 1 injekční lahvičkou, aby se eliminovala potřeba více injekcí (viz bod 6.5).

Pokyny k rekonstituci a podání

Přípravek Winrevair ve formě prášku a rozpouštědla pro injekční roztok má být před použitím rekonstituován a aplikován jako jednorázová injekce podle tělesné hmotnosti pacienta (viz bod 4.2).

Podrobné pokyny k přípravě a podání léčivého přípravku krok za krokem je uveden v samostatné brožuře s návodem k použití, která je součásti soupravy. Přehled pokynů k rekonstituci a podání je uveden níže.

Rekonstituce

- Soupravu vyjměte z chladničky a vyčkejte 15 minut, aby předplněná injekční stříkačka (předplněné injekční stříkačky) a léčivý přípravek před přípravou dosáhly pokojové teploty.
- Na injekční lahvičce zkontrolujte, zda u léčivého přípravku již neuplynula doba použitelnosti. Prášek musí být bílý až bělavý a může vypadat jako celý nebo rozpadlý koláč.
- Z injekční lahvičky obsahující prášek sejměte víčko a pryžovou zátku otřete tampónem s alkoholem.
- Na injekční lahvičku nasaďte adaptér na injekční lahvičku.
- Předplněnou injekční stříkačku vizuálně zkontrolujte, zda není poškozená nebo na ní nejsou praskliny a sterilní vodu uvnitř zkontrolujte, zda v ní nejsou viditelné částice.
- Z předplněné injekční stříkačky odlomte víčko a injekční stříkačku napojte na adaptér na

injekční lahvičku.

- Všechnu sterilní vodu z připojené injekční stříkačky injikujte do injekční lahvičky obsahující prášek.
    - Předplněná injekční stříkačka dodávaná s injekční lahvičkou obsahující 45 mg obsahuje 1,0 ml sterilní vody.
    - Předplněná injekční stříkačka dodávaná s injekční lahvičkou obsahující 60 mg obsahuje 1,3 ml sterilní vody.

  Po rekonstituci může 45mg injekční lahvička poskytnout pouze dávku do 0,9 ml léčivého přípravku a 60mg injekční lahvička může poskytnout pouze dávku do 1,2 ml léčivého přípravku. Výsledná koncentrace po rekonstituci je 50 mg/ml.
- Injekční lahvičkou jemně pohybujte krouživým pohybem, čímž se léčivý přípravek rekonstituuje. Neprotřepávejte ani silně nepromíchávejte.
- Injekční lahvičku nechte stát až 3 minuty, aby došlo k vymizení vzniklých bublin.
- Rekonstituovaný roztok vizuálně zkontrolujte. Po řádném promísení má být rekonstituovaný roztok čirý až opalizující a bezbarvý až slabě hnědožlutý roztok bez hrudek nebo prášku.
- Odšroubujte injekční stříkačku z adaptéru na injekční lahvičku a vyprázdněnou injekční stříkačku vyhoďte.
- Pokud je předepsána souprava se 2 injekčními lahvičkami, při přípravě druhé injekční lahvičky opakujte kroky z této části.
- Rekonstituovaný roztok použijte co nejdříve, nejpozději však do 4 hodin po rekonstituci.

Příprava injekční stříkačky určené k podání přípravku

- Před přípravou injekční stříkačky určené k podání přípravku vizuálně zkontrolujte rekonstituovaný roztok. Rekonstituovaný roztok má být čirý až opalizující a bezbarvý až slabě hnědožlutý roztok bez hrudek nebo prášku.
- Adaptér na injekční lahvičku otřete tampónem s alkoholem.
- Injekční stříkačku určenou k podání přípravku vyjměte z obalu a připojte ji na adaptér na injekční lahvičku.
- Injekční stříkačku a injekční lahvičku obraťte dnem vzhůru a natáhněte příslušný objem k podání injekce na základě pacientovy tělesné hmotnosti.
    - Pokud velikost dávky vyžaduje použití dvou injekčních lahviček, natáhněte celý obsah první injekční lahvičky a pomalu jej celý přeneste do druhé injekční lahvičky, abyste zajistili přesnou dávku.
    - Injekční stříkačku a injekční lahvičku obraťte dnem vzhůru a natáhněte potřebné množství léčivého přípravku.
- V případě potřeby stlačte píst, aby se z injekční stříkačky vytlačil nadbytečný léčivý přípravek nebo vzduch.
- Injekční stříkačku sejměte z adaptéru na injekční lahvičce a nasaďte injekční jehlu.

Pokyny k podání

Přípravek Winrevair je určen k jednorázové subkutánní injekci.

- Na břiše (nejméně 5 cm od pupku), v horní části stehna nebo v horní části paže vyberte místo k podání injekce a otřete jej tampónem s alkoholem. Pro každou injekci zvolte nové místo, které není zjizvené, citlivé nebo pohmožděné.
    - Pokud má injekci podávat pacient nebo pečovatel, poučte je, aby injekci podávali pouze do břicha nebo do horní části stehna (viz brožura **„Návod k použití“**).
- Aplikujte subkutánní injekci.
- Vyprázdněnou injekční stříkačku vyhoďte. Injekční stříkačku nepoužívejte opakovaně.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pokyny o sledovatelnosti biologických léčivých přípravků viz bod 4.4.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. srpna 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

28.3.2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.