KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

WINREVAIR 45 mg enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir flakon 45 mg sotatersept içerir. Sulandırıldıktan sonra her bir mL'lik çözelti 50 mg sotatersept içerir.

Sotatersept, insan aktivin reseptörü tip IIA'nın (ActRIIA) ekstraselüler alanının, insan IgG1'in Fc alanına bağlanmasıyla oluşan, rekombinant DNA teknolojisi ile Çin Hamster Yumurtalık (CHO) hücrelerinde üretilen bir rekombinant homodimerik füzyon proteinidir.

Yardımcı maddeler:
Trisodyum sitrat dihidrat …… 2,1 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü (enjeksiyonluk toz).

Toz: Beyaz ila beyazımsı toz.

Çözücü: Berrak, renksiz enjeksiyonluk su.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

WINREVAIR, diğer pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavileriyle birlikte, DSÖ Fonksiyonel Sınıfı (FS) II ila III olan yetişkin hastalarda egzersiz kapasitesini iyileştirmek amacıyla PAH tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

WINREVAIR tedavisi yalnızca PAH tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
WINREVAIR hastanın ağırlığına göre 3 haftada bir subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Önerilen başlangıç dozu
Hemoglobin (Hgb) ve trombosit sayımı ilk dozdan önce yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.4). Trombosit sayısı sürekli olarak < 50 x 10^9/L ise tedavinin başlatılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).
Tedaviye 0,3 mg/kg'lık tek bir dozla başlanır (bkz. Tablo 1).

Tablo 1: 0,3 mg/kg doz için enjeksiyon hacmi

Hasta Ağırlık Aralığı (kg)	Enjeksiyon Hacmi (mL)*	Kit Tipi
30 – 40,8	0,2	1 x 45 mg flakon içeren kit
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	1 x 60 mg flakon içeren kit
174,2 – 180	1,1	

*Sulandırılan çözeltinin konsantrasyonu 50 mg/mL'dir (bkz. bölüm 6.6)

Önerilen hedef doz
0,3 mg/kg'lık tek bir başlangıç dozundan üç hafta sonra, kabul edilebilir Hgb ve trombosit sayısı doğrulandıktan sonra doz önerilen hedef doz olan 0,7 mg/kg'a yükseltilmelidir. (bkz. Bölüm 4.2 "Hemoglobin artışı veya azalmış trombosit sayısı nedeniyle doz ayarlamaları"). Doz ayarlamaları gerekmediği sürece tedavi her 3 haftada bir 0,7 mg/kg olarak sürdürülmelidir.

Tablo 2: 0,7 mg/kg doz için enjeksiyon hacmi

Hasta Ağırlık Aralığı (kg)	Enjeksiyon Hacmi (mL)*	Kit Tipi
30 – 31,7	0,4	1 x 45 mg flakon içeren kit
31,8 – 38,9	0,5	
39 – 46	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	1 x 60 mg flakon içeren kit
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89 – 96	1,3	2 x 45 mg flakonları içeren kit
96,1 – 103,2	1,4	
103,3 – 110,3	1,5	
110,4 – 117,4	1,6	

Hasta Ağırlık Aralığı (kg)	Enjeksiyon Hacmi (mL)*	Kit Tipi
117,5 – 124,6	1,7	
124,7 – 131,7	1,8	
131,8 – 138,9	1,9	2 x 60 mg flakonları içeren kit
139 – 146	2	
146,1 – 153,2	2,1	
153,3 – 160,3	2,2	
160,4 – 167,4	2,3	
167,5 ve üzeri	2,4	

*Sulandırılan çözeltinin konsantrasyonu 50 mg/mL'dir (bkz. bölüm 6.6)

Hemoglobin artışı veya azalmış trombosit sayısı nedeniyle doz ayarlamaları

Hgb ve trombosit sayısı ilk 5 doz boyunca veya değerler stabil değilse daha uzun süre izlenmelidir. Bundan sonra, Hgb ve trombosit sayısı her 3 ila 6 ayda bir doğrulanmalı ve gerekirse doz ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Aşağıdakilerden herhangi biri meydana gelirse tedaviyi 3 hafta (yani bir doz) geciktiriniz:
- Hgb önceki doza göre > 1,24 mmol/L (2 g/dL) artarsa ve ULN'nin üzerindeyse.
- Hgb başlangıca göre > 2,48 mmol/L (4 g/dL) artarsa.
- Hgb, ULN'nin üzerinde >1,24 mmol/L (2 g/dL) artarsa.
- Trombosit sayısı $<50x10^9$/L'ye düşerse.

Tedaviye yeniden başlamadan önce Hgb ve trombosit sayımı tekrar yapılmalıdır.

9 haftadan uzun süren tedavi gecikmeleri için tedaviye 0,3 mg/kg ile yeniden başlanmalıdır ve kabul edilebilir Hgb ve trombosit sayısı doğrulandıktan sonra doz 0,7 mg/kg'a çıkarılmalıdır.

Trombosit sayımlarının sürekli olarak $< 50 \times 10^9$/L olması nedeniyle > 9 hafta süren tedavi gecikmelerinde, hekim tedaviye yeniden başlamadan önce hasta için yeniden bir yarar/risk değerlendirmesi yapmalıdır.

Unutulan doz
Bir doz kaçırılırsa, mümkün olan en kısa sürede uygulayın. Kaçırılan doz, planlanan tarihten itibaren 3 gün içinde alınmazsa, 3 haftalık doz aralıklarını korumak için programı ayarlayın.

Uygulama şekli:
WINREVAIR yalnızca tek kullanımlıktır.

Kullanımdan önce sulandırılmalıdır. Sulandırılan tıbbi ürün berrak ila opalesan ve renksiz ila hafif kahverengimsi sarı bir çözeltidir.

WINREVAIR karına (göbek deliğinden en az 5 cm uzağa), üst kola veya üst bacağa (uyluğa) deri altı enjeksiyonla uygulanmalıdır. Yara izi olan, hassas veya morarmış bölgelere enjekte edilmemelidir. Aynı enjeksiyon bölgesi iki ardışık enjeksiyonda kullanılmamalıdır.

WINREVAIR, bir sağlık uzmanı (SHU) rehberliğinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Hastalar ve hasta bakıcılar, uygun görüldüğünde ve sağlık uzmanından WINREVAIR'i nasıl sulandıracakları, hazırlayacakları, ölçecekleri ve enjekte edecekleri konusunda eğitim aldıklarında tıbbi ürünü uygulayabilirler. SHU, eğitimden kısa bir süre sonra yapılacak bir sonraki ziyarette, hastanın veya bakıcının bu adımları doğru bir şekilde gerçekleştirebileceğini teyit etmelidir. SHU ayrıca, doz ayarlaması gerekirse, hasta farklı bir kite ihtiyaç duyarsa, hastada eritrositoz gelişirse (bkz. bölüm 4.4) veya SHU'nun takdirine bağlı olarak herhangi bir zamanda hastanın veya bakıcının uygulama tekniğini yeniden teyit etmeyi düşünmelidir.

WINREVAIR'in uygun şekilde hazırlanması ve uygulanmasına ilişkin ayrıntılı talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliğine bağlı doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2). Sotatersept, şiddetli böbrek yetmezliği olan (eGFR <30 mL/dak/1,73m^2) PAH hastalarında araştırılmamıştır

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliğine bağlı doz ayarlaması gerekli değildir (Child-Pugh Sınıflandırması A ila C). Sotatersept, karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
WINREVAIR'in çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir (bkz. bölüm 5.3).

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş ve üzeri yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
Tedaviye başlamadan önce trombosit sayısı sürekli olarak <50x10^9/L olan hastalar.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

<u>İzlenebilirlik</u>

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin geliştirilebilmesi için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası açıkça kaydedilmelidir.

<u>Eritrositoz</u>

Sotatersept tedavisi sırasında hastalarda Hgb'de artışlar gözlemlenmiştir. Şiddetli eritrositoz, tromboembolik olaylar ve hiperviskozite sendromu riskini artırabilir. Tromboembolik olaylar açısından artmış risk altında olan eritrositozlu hastalarda dikkatli olun. Hgb, ilk 5 doz boyunca her dozdan önce veya değerler stabil değilse daha uzun süre ve doz ayarlamalarının gerekip gerekmediğini belirlemek için bundan sonra her 3 ila 6 ayda bir izlenmelidir (bkz. bölüm 4.2

ve 4.8). Bir hastada eritrositoz gelişirse, SHU hastanın veya bakım verenin uygulama tekniğini yeniden değerlendirmeyi düşünmelidir.

Şiddetli Trombositopeni

Sotatersept alan bazı hastalarda şiddetli trombositopeni dahil olmak üzere trombosit sayısında azalma (trombosit sayısı $<50x10^9$/L) gözlenmiştir. Trombositopeni, prostasiklin infüzyonu alan hastalarda (%7,7 - %21,5) prostasiklin infüzyonu almayan hastalara (%3,1 - %3,7) kıyasla daha sık bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Şiddetli trombositopeni, kanama olayları riskini artırabilir. Trombosit sayısı, ilk 5 doz boyunca veya değerler stabil değilse daha uzun süre boyunca her dozdan önce ve doz ayarlamalarının gerekip gerekmediğini belirlemek için bundan sonra her 3 ila 6 ayda bir izlenmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Ciddi kanama

Klinik çalışmalarda sotatersept tedavisi sırasında hastaların %4,3 - %6,9'unda ciddi kanama olayları (gastrointestinal, intrakranyal kanama dahil) gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.8). Ciddi kanama olayları yaşayan hastalar çoğunlukla prostasiklin temelli tedavi ve/veya antitrombotik ajanlar ile tedavi görmektedir, düşük trombosit sayısına sahiplerdir veya 65 yaş ve üzeridirler. Hastalar, kan kaybının belirti ve semptomları konusunda bilgilendirilmelidir. Hekim, kanama vakalarını değerlendirmeli ve tedavi etmelidir. Sotatersept hastanın ciddi bir kanama olayı yaşadığı durumlarda uygulanmamalıdır.

Klinik verilerin sınırlamaları
Klinik çalışmalara insan immün yetmezlik virüsü (HIV), portal hipertansiyon, şistosomiyazis veya pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOD) ile ilişkili PAH'lı katılımcılar dahil edilmemiştir.

Bilinen etkiye sahip yardımcı maddeler

Bu ilaç her 45 mg başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Tedaviye başlamadan önce çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara gebelik testi yapılması önerilmektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesi durumunda son dozdan sonra en az 4 ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır (bkz. bölüm 5.3).

Gebelik dönemi
Sotaterseptin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin (implantasyon sonrası kayıplarda artış, fetal vücut ağırlığında azalma ve kemikleşmede gecikmeler) bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

WINREVAIR'in gebelik sırasında ve doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi
Sotaterseptin veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yeni doğanlara/bebeklere yönelik risk göz ardı edilemez.
Tedavi sırasında ve tedavinin son dozundan sonraki 4 ay boyunca emzirmeye ara verilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite
Hayvanlardaki bulgulara göre sotatersept kadın ve erkek fertilitesini bozabilir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

Sotaterseptin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilecek düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

STELLAR veya HYPERION çalışmalarında en sık bildirilen advers reaksiyonlar (çalışmalar arasında en yüksek sıklık dikkate alınarak) epistaksis (%31,9), telanjiektazi (%26,3), baş ağrısı (%24,5), diyare (%15,3), baş dönmesi (%14,7), döküntü (%12,3), trombositopeni (%10,4) ve gastrointestinal sistem kanaması (%7,5) idi.

En sık bildirilen ciddi advers reaksiyonlar trombositopeni (< %1) ve epistaksis (< %1) idi.

Tedavinin kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyonlar epistaksis ve telanjiektazi idi.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Sotatersept'in güvenliliği, sırasıyla 163 ve 160 PAH hastasının sotatersept ile tedavi edildiği faz 3 plasebo kontrollü STELLAR ve HYPERION çalışmalarında değerlendirilmiştir (bkz. bölüm 5.1). Sotatersept ile tedavi süresinin medyan değeri STELLAR çalışmasında 313 gün, HYPERION çalışmasında ise 442,5 gündür.

Tablo 3, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası gözetimde sotatersept ile bildirilen advers reaksiyonları göstermektedir. Bunlar MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığına göre listelenmiştir. Sıklıklar çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 3: Advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyon
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Trombositopeni[1,2] Hemoglobin artışı[1]
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş dönmesi Baş ağrısı
Kardiyak hastalıklar	Bilinmeyen	Perikardiyal efüzyon[1]
Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın	Epistaksis
	Yaygın olmayan	İntrapulmoner şant[3]
Gastrointestinal bozukluklar	Çok yaygın	Diyare
	Yaygın	Gastrointestinal sistem kanaması[4] Dişeti kanaması Kolon anjiyoektazisi
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın	Telanjiektazi[1] Döküntü
	Yaygın	Eritema Deri hipopigmentasyonu
Genel bozukluklar ve uygulama yeri koşulları	Yaygın	Enjeksiyon yerinde kaşıntı
Araştırmalar	Yaygın	Kan basıncında artış[1,5]

[1] Seçilen advers reaksiyonların açıklamasına bakınız.

[2] "Trombositopeni" ve "trombosit sayısında azalma"yı içerir.

[3] "Uzun vadeli güvenlik verileri"ne bakın.

[4]Gastrointestinal kanama", "üst gastrointestinal kanama", "hematemez", "alt gastrointestinal kanama", "hematokezi", "rektal kanama", "melena" ve "hemorajik gastrit"i içerir.

[5] "Hipertansiyon", "kan basıncında diyastolik artış" ve "kan basıncında artış"ı içerir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Hemoglobin Artışı

STELLAR'da, sotatersept alan hastaların %8,6'sında artmış Hgb ('hemoglobin artışı' ve 'polisitemi') bildirilmiştir. Laboratuvar verilerine göre, sotatersept alan hastaların %15,3'ünde Hgb'de orta düzeyde yükselmeler (> 1,24 mmol/L (2 g/dL) ULN'nin üzerinde) meydana gelmiştir.

HYPERION çalışmasında, sotatersept kullanan hastaların %11,3'ünde Hgb artışı bildirilmiştir. Laboratuvar verilerine göre, sotatersept kullanan hastaların %5,7'sinde Hgb'de orta düzeyde yükselmeler meydana gelmiştir.

Hgb'deki artışlar doz ayarlamalarıyla kontrol altına alınmıştır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Trombositopeni
STELLAR'da trombositopeni ('trombositopeni' ve 'trombosit sayısında azalma') sotatersept alan hastaların %10,4'ünde bildirilmiştir. Sotatersept alan hastaların %3,1'inde trombosit sayısında ciddi azalma < 50 x 10^9/L meydana gelmiştir. Trombositopeni, prostasiklin infüzyonu alan hastalarda (%21,5) prostasiklin infüzyonu almayan hastalara (%3,1) kıyasla daha sık bildirilmiştir.

HYPERION'da, sotatersept kullanan hastaların %4,4'ünde trombositopeni bildirilmiştir. Sotatersept kullanan hastalarda trombosit sayısında < 50 x 10^9/L'nin altında ciddi bir azalma görülmemiştir. Trombositopeni, prostasiklin infüzyonu alan hastalarda (%7,7), prostasiklin infüzyonu almayan hastalara (%3,7) kıyasla daha sık bildirilmiştir.

Trombositopeni, doz ayarlamalarıyla yönetilmiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Telanjiektazi
STELLAR'da sotatersept alan hastaların %16,6'sında telanjiektazi gözlenmiştir. Başlangıç için geçen medyan süre 18,6 haftaydı. Telanjiektazi nedeniyle tedavinin kesilmesi sotatersept grubunda %1'di.

HYPERION'da, sotatersept kullanan hastaların %26,3'ünde telanjiektazi gözlemlenmiştir. Ortalama başlangıç süresi 19,6 haftadır. Sotatersept grubunda telanjiektazi nedeniyle tedavinin bırakılma oranı %0,6'dır.

Kan Basıncında Artış
STELLAR'da, sotatersept alan hastaların %4,3'ünde kan basıncında artış bildirilmiştir. Sotatersept alan hastalarda 24 haftada ortalama sistolik kan basıncı başlangıca göre 2,2 mmHg ve diyastolik kan basıncı 4,9 mmHg kadar artmıştır.

HYPERION'da sotatersept kullanan hastaların %6,9'unda kan basıncında artış bildirilmiştir. Sotatersept kullanan hastalarda, 24. haftada ortalama sistolik kan basıncı başlangıç değerine göre 3,6 mmHg, diyastolik kan basıncı ise 4,5 mmHg artmıştır.

Perikardiyal efüzyon
Perikardiyal efüzyon sotatersept ile tedavi edilen hastalarda, PAH hemodinamiklerinin iyileşmesine veya stabil olmasına rağmen, yeni başlayan veya kötüleşen perikardiyal efüzyon vakaları (kardiyak tamponad dahil) rapor edilmiştir. Vakaların çoğu bağ dokusu hastalığı, önceden var olan perikardiyal efüzyon veya her ikisiyle ilişkili PAH hastalarında rapor edilmiştir; çoğuna prostasiklin analogları da verilmiştir.

<u>Yaşlı hastalar</u>

Kanama olayları (klinik açıdan anlamlı kolektif bir advers olay grubu) haricinde, <65 yaş ve ≥65 yaş alt grupları arasında güvenlilik açısından herhangi bir fark görülmemiştir.

STELLAR'da, kanama olayları daha yaşlı sotatersept alt grubunda daha sık meydana gelmiştir (65 yaş altı hastalarda %52'ye karşı %31,9) ancak herhangi bir spesifik kanama olayı için yaş kategorileri arasında dikkate değer bir dengesizlik oluşmamıştır. Sotatersept kullanan 65 yaş altı hastaların %3,6'sında, 65 yaş ve üzeri hastaların ise %8'inde ciddi kanama meydana gelmiştir.

HYPERION'da, kanama olayları sotatersept kullanan daha yaşlı alt grupta daha sık görüldü (%55,9'a karşılık 65 yaş altı hastalarda %38). Ciddi kanama, sotatersept kullanan 65 yaş altı hastaların %2,2'sinde ve 65 yaş ve üzeri hastaların %13,2'sinde meydana geldi.

Uzun Süreli Güvenlilik Verileri

Faz 2 ve Faz 3 klinik çalışmalarına (PULSAR, SPECTRA ve STELLAR) katılan 431 hastadan elde edilen uzun dönem güvenlik verileri bir araya getirilmiştir. Bu hastaların büyük çoğunluğu, sotaterseptin uzun dönem güvenliliği ve etkililiğine ilişkin devam eden açık etiketli takip çalışması olan SOTERIA'ya devam etmiştir. Ortalama maruz kalma süresi 173 hafta, maksimum maruz kalma süresi ise 355 haftadır. Güvenlik profili genel olarak, temel STELLAR çalışmasında gözlemlenenle benzerdir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hemodinamiğinde iyileşme olmasına rağmen hipokseminin kötüleştiği katılımcılarda sağdan sola intrapulmoner şant bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Faz 1 sağlıklı gönüllü çalışmasında, 1 mg/kg sotatersept dozu alan bir katılımcıda semptomatik hipertansiyonla ilişkili Hgb artışı görülmüştür ve bu durum flebotomi ile düzelmiştir.

PAH'lı bir hastada doz aşımı durumunda Hgb ve kan basıncındaki artışlar yakından izlenmeli ve uygun şekilde destekleyici tedavi sağlanmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4). WINREVAIR, hemodiyaliz sırasında diyaliz edilemez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Antihipertansifler, pulmoner arteriyel hipertansiyon için antihipertansifler
ATC kodu: C02KX06

Etki mekanizması

Sotatersept, ligandların dönüştürücü büyüme faktörü-β (TGF-β) süper ailesine ait bir dimerik glikoprotein olan Aktivin-A için yüksek seçiciliğe sahip bir aktivin sinyali inhibitörüdür. Aktivin-A, inflamasyon, hücre proliferasyonu, apoptoz ve doku homeostazisi için temel sinyali düzenleyen aktivin reseptörü tip IIA'ya (ActRIIA) bağlanır.

PAH hastalarında aktivin-A düzeyleri yüksektir. Aktivinin ActRIIA'ya bağlanması proliferatif sinyali desteklerken anti-proliferatif kemik morfogenetik protein reseptörü tip II (BMPRII) sinyalinde bir azalma olur. PAH'ın altında yatan ActRIIA-BMPRII sinyalindeki dengesizlik, vasküler hücre hiperproliferasyonuyla sonuçlanarak pulmoner arter duvarının patolojik olarak

yeniden şekillenmesine (remodelling) neden olur, arteriyel lümeni daraltır, pulmoner vasküler direnci arttırır ve pulmoner arter basıncının artmasına ve sağ ventriküler fonksiyon bozukluğuna yol açar.

Sotatersept, aktivin sinyalini inhibe etmek için fazla aktivin A'yı ve ActRIIA'ya yönelik diğer ligandları temizleyen bir ligand tuzağı görevi gören rekombinant bir homodimerik aktivin reseptör tipi IIA-Fc (ActRIIA-Fc) füzyon proteininden oluşur. Sonuç olarak sotatersept, vasküler proliferasyonu değiştirmek için pro-proliferatif (ActRIIA/Smad2/3 aracılı) ve anti-proliferatif (BMPRII/Smad1/5/8 aracılı) sinyalleri yeniden dengeler.

Farmakodinamik etkiler

Bir Faz 2 klinik çalışması (PULSAR), 24 haftalık sotatersept tedavisinin ardından PAH hastalarında pulmoner vasküler direnci (PVD) değerlendirmiştir. PVD'de başlangıca göre azalma, plasebo grubuyla kıyaslandığında sotatersept 0,7 mg/kg ve 0,3 mg/kg gruplarında anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Başlangıca göre plaseboya göre düzeltilen en küçük kareler (least squares - LS) ortalama farkı, sotatersept 0,7 mg/kg grubu için -269,4 dyn*sn/cm^5 (%95 GA: -365,8, -173) ve sotatersept 0,3 mg/kg grubu için -151,1 dyn*sn/cm^5 (%95 GA: -249,6, -52,6) bulunmuştur.

PAH'ın sıçan modellerinde, bir sotatersept analoğu, pulmoner arter duvarındaki pro-inflamatuar belirteçlerin ekspresyonunu azaltmış, lökosit alımını azaltmış, endotel ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmiş ve hastalıklı damarlarda apoptozu desteklemiştir. Bu hücresel değişiklikler daha ince damar duvarları, tersine dönmüş arteriyel ve sağ ventrikül yeniden şekillenmesi ve iyileşmiş hemodinami ile ilişkilendirilmiştir.

İmmünojenite
STELLAR çalışmasında hastaların %27'sinde ve HYPERION çalışmasında hastaların %40'ında ilaç karşıtı antikorlar (ADA) tespit edilmiştir. ADA'nın farmakokinetik, etkililik veya güvenlilik üzerinde herhangi bir etkisi olduğuna dair bir kanıt gözlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik
STELLAR
Sotatersept'in etkililiği, pivotal STELLAR çalışmasında PAH'lı yetişkin hastalarda değerlendirilmiştir. STELLAR, PAH'lı (DSÖ Grup 1 Fonksiyonel Sınıf II veya III) 323 hastanın her 3 haftada bir subkütan olarak uygulanan Sotatersept'e(başlangıç dozu 0,3 mg/kg'ın hedef doz 0,7 mg/kg'a yükseltilmiştir) (n=163) veya plaseboya (n=160) 1:1 oranında randomize edildiği çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli, paralel gruplu bir klinik çalışmadır. Tüm hastalar 24. haftayı tamamlayana kadar uzun süreli çift kör tedavi döneminde atandıkları tedaviye devam etmişlerdir.

Bu çalışmaya medyan yaşı 48 (aralık: 18 ila 82) olan yetişkinler katılmıştır ve bunların %16,7'si 65 yaş ve üzeridir. Medyan ağırlık 68,2 kg (aralık: 38 ila 141,3 kg) bulunmuştur; Katılımcıların %89,2'si Beyaz ve %79,3'ü Hispanik veya Latin kökenli ve %79,3'ü kadındır. En yaygın PAH etiyolojileri idiyopatik PAH (%58,5), kalıtsal PAH (%18,3) ve bağ dokusu hastalıklarıyla ilişkili PAH (%14,9), onarılmış sistemik-pulmoner şantlı basit konjenital kalp hastalığıyla ilişkili PAH (%5) ve ilaç veya toksin kaynaklı PAH (%3,4) idi. PAH tanısından taramaya kadar geçen ortalama süre 8,76 yıl olarak hesaplanmıştır.

Katılımcıların çoğu üçlü (%61,3) veya ikili (%34,7) arka plan (background) PAH tedavisi almıştır ve üçte birinden fazlası (%39,9) prostasiklin infüzyonu almıştır. DSÖ FS II katılımcıların oranları %48,6 ve DSÖ FS III katılımcıların oranları %51,4idi. STELLAR çalışmasına HIV ile ilişkili PAH, portal hipertansiyonla ilişkili PAH, şistozomiyazla ilişkili PAH ve PVOD tanısı konulan hastalar dahil edilmemiştir.

Primer etkililik sonlanım noktası, 24. haftada 6 Dakikalık Yürüme Mesafesinde (6DYM) başlangıca göre değişiklik olarak belirlenmiştir. Sotatersept tedavi grubunda, 24. haftada başlangıca göre 6DYM'de plaseboya göre düzeltilmiş medyan değişiklik 40,8 metre (%95 GA: 27,5, 54,1; p<0,001) bulunmuştur. 24. haftada 6DYM'de plaseboya göre düzeltilmiş medyan değişiklik alt gruplarda da değerlendirilmiştir. Tedavi etkisi cinsiyet, PAH tanı grubu, başlangıçta arka plan tedavisi, başlangıçta prostasiklin infüzyon tedavisi, DSÖ FS ve başlangıçtaki PVD dahil olmak üzere farklı alt gruplarda tutarlı olmuştur.

İkincil sonlanım noktaları arasında çok bileşenli iyileşme (ÇBİ), PVD, N-terminal pro-B tipi natriüretik peptit (NT-proBNP), DSÖ FS, ölüme kadar geçen süre veya klinik kötüleşme olaylarının ilk ortaya çıkışındaki iyileşmeler yer almıştır.

ÇBİ, başlangıç seviyesine göre 24. haftada aşağıdaki üç kriterin hepsine ulaşan hastaların oranıyla ölçülen önceden tanımlanmış bir son noktadır: 6DYM'de iyileşme (artış ≥ 30 m), NT-proBNP'de iyileşme (NT-proBNP'de ≥ %30 azalma veya NT-proBNP düzeyinin < 300 ng/L'nin korunması/elde edilmesi) ve DSÖ FS'de iyileşme veya WHO FS II'nin korunması.

Hastalığın ilerlemesi, ölüme kadar geçen süre veya klinik kötüleşme olayının ilk ortaya çıkışıyla ölçülmüştür. Klinik kötüleşme olayları arasında; klinik kötüleşme nedeniyle akciğer ve/veya kalp nakli listesine alınması, onaylı bir arka plan PAH tedavisiyle kurtarma tedavisine başlama ihtiyacı veya infüzyon prostasiklin dozunun ≥ %10 artırılması ihtiyacı, atriyal septostomi ihtiyacı, kötüleşen PAH nedeniyle hastaneye yatış (≥ 24 saat) veya PAH'ın kötüleşmesi (kötüleşen DSÖ FS ve 6MWD'de ≥ %15 azalma, her iki olayın aynı anda veya farklı zamanlarda meydana gelmesi) yer almıştır. Klinik kötüleşme olayları ve ölüm, son hasta 24. hafta ziyaretini tamamlayana kadar kaydedilmiştir (veri kesme noktasına kadar olan veriler; ortalama maruz kalma süresi 33,6 hafta).

24. haftada, sotatersept ile tedavi edilen hastaların %38,9'u ÇBİ'de iyileşme gösterdi, plasebo grubunda ise bu oran %10,1'di (p < 0,001). Sotatersept ve plasebo grupları arasında PVD'deki medyan tedavi farkı -234,6 dyn*saniye/cm^5 (%95 GA: -288,4, -180,8; p <0,001) olarak bulunmuştur. Sotatersept ve plasebo grupları arasında NT-proBNP'deki medyan tedavi farkı -441,6 pg/mL (%95 GA: -573,5, -309,6; p < 0,001) olarak bulunmuştur. Sotatersept grubunda hastaların %29'unda başlangıç seviyesine göre DSÖ FS'de iyileşme meydana gelirken, plasebo grubunda bu oran %13,8 olmuştur (p < 0,001).

Sotatersept tedavisi, plaseboya kıyasla ölüm veya klinik kötüleşme olaylarının meydana gelmesinde %82 oranında bir azalmayla sonuçlanmıştır (HR 0,182, %95 GA: 0,075, 0,441; p < 0,001) (bkz. Tablo 4). Sotatersept'in plaseboya kıyasla tedavi edici etkisi 10. haftada başlamış ve çalışmanın süresi boyunca devam etmiştir.

Tablo 4: STELLAR'da ölüm veya klinik kötüleşme olayları

	Sotatersept (N=163)	**Plasebo (N=160)**
Ölüm veya en az bir klinik kötüleşme olayı yaşayan toplam hasta sayısı, n (%)	7 (4,3)	29 (18,1)
Ölümün veya klinik kötüleşme olaylarının ilk ortaya çıkışının değerlendirilmesi*, n (%)		
Ölüm	2 (1,2)	6 (3,8)
Klinik kötüleşme nedeniyle akciğer ve/veya kalp nakli listesine alınması	1 (0,6)	1 (0,6)
Atriyal septostomi ihtiyacı	0 (0,0)	0 (0,0)
PAH nedeniyle hastaneye yatış (≥24 saat)	0 (0,0)	8 (5)
PAH'ın kötüye gitmesi†	4 (2,5)	15 (9,4)

* Bir hastanın ilk klinik kötüleşme olayı için kayıtlı birden fazla değerlendirmesi olabilir. İlk klinik kötüleşme olayı için birden fazla değerlendirme kaydedilen 2 plasebo alan katılımcı vardı ve sotatersept alan katılımcı yoktu. Bu analiz, "onaylı bir PAH tedavisiyle kurtarma tedavisine başlama veya infüzyon prostasiklin dozunu %10 veya daha fazla artırma ihtiyacı" bileşenini hariç tutmuştur.

† PAH'ın kötüye gitmesi, başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında farklı zamanlarda başlamış olsalar bile aşağıdaki olayların her ikisinin de herhangi bir zamanda meydana gelmesi olarak tanımlanır: (a) Kötüleşen DSÖ fonksiyonel sınıfı (II - III, III - IV, II - IV vb.); ve (b) 6DYM'de ≥%15 azalma (en az 4 saat arayla ancak bir hafta geçmeden gerçekleştirilen iki 6DYT ile doğrulanır).

N = FAS popülasyonundaki hastaların sayısı; n = kategorideki hasta sayısı. Yüzde (n/N)*100 olarak hesaplanmıştır.

HYPERION

HYPERION çalışmasında, yeni teşhis edilmiş PAH (DSÖ Fonksiyonel Sınıf II veya III, taramadan önceki 12 ay içinde teşhis edilmiş) olan ve hastalık ilerlemesi riski orta ila yüksek olan yetişkin hastalarda sotaterseptin etkililiği değerlendirilmiştir. HYPERION, 320 hastanın 1:1 oranında sotatersept (başlangıç dozu 0,3 mg/kg, hedef doz 0,7 mg/kg'a yükseltildi) (n = 160) veya plasebo (n = 160) gruplarına randomize edildiği, her 3 haftada bir deri altı yoluyla uygulanan, küresel, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmaydı. Sotatersept klinik programından elde edilen verilerin tamamının incelenmesine dayanarak HYPERION çalışması erken sonlandırılmıştır.

Bu çalışmaya katılanların yaş ortalaması 60 yaş (aralık: 18 ila 88 yaş) olup, %40,6'sı ≥ 65 yaşındaydı, katılımcıların %86,3'ü beyaz, %76,6'sı Hispanik veya Latin kökenli değildi ve %72,5'i kadındı. İncelenen PAH etiyolojileri idiyopatik PAH (%59,4), CTD ile ilişkili PAH (%30,3), kalıtsal PAH (%5,9), ilaç veya toksin kaynaklı PAH (%2,5) ve onarılmış sistemik-pulmoner şantlı (şant onarımından en az 1 yıl sonra) basit konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH (%1,9) idi. PAH tanısından bu yana geçen ortalama süre 0,7 yıldı. Tüm katılımcılar ya çift (%72,2) ya da üçlü (%27,8) temel PAH tedavisi alıyordu ve %16,6'sı prostasiklin infüzyonu alıyordu. WHO FC II'deki katılımcıların oranı %21,3, WHO FC III'deki katılımcıların oranı ise %78,8 idi. REVEAL Lite 2 risk skoru katılımcıların %20,6'sı için < 6, %50,9'u için 6 ila 7 ve %28,1'i için ≥ 8 idi. COMPERA 2 risk skoru katılımcıların %1,9'u için düşük, %64,1'i için orta-düşük, %32,2'si için orta-yüksek, %1,6'sı için yüksek ve %0,3'ü için eksikti. HYPERION çalışması, HIV ile ilişkili PAH, portal hipertansiyon ile ilişkili PAH, şistozomiyazis ile ilişkili PAH, PVOD ve pulmoner kapiller hemanjiyomatoz tanısı konmuş katılımcıları dışlamıştır.

Primer etkililik sonlanım noktası, ölüm veya ilk doğrulanmış morbidite olayına kadar geçen süre olarak tanımlanan klinik kötüleşme süresi (TTCW) idi. Bu son noktayı oluşturan olaylar

arasında tüm nedenlere bağlı ölüm, planlanmamış PAH kötüleşmesiyle ilişkili ≥ 24 saatlik hastaneye yatış, atriyal septostomi, akciğer nakli ve başlangıç değerine göre 6MWD'de kötüleşme ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin görülmesi yer almaktadır: WHO FC'de kötüleşme, sağ kalp yetmezliğinde artış belirtileri/semptomları veya yeni bir temel PAH tedavisinin eklenmesi veya parenteral uygulama yoluna geçiş.

Sotatersept tedavi grubunda, ilk klinik kötüleşme olayını yaşama riski, plasebo grubuna kıyasla %76 daha düşüktü (HR: 0,24; %95 CI: 0,14, 0,41; p < 0,0001) (bkz. Tablo 6). Sotatersept grubunda (17 (%10,6)) plasebo grubuna (59 (%36,9)) kıyasla daha az katılımcıda primer sonlanım noktası olayı görülmüştür.

Plasebo grubunda ortanca TTCW 23,0 ay (%95 CI: 17,3, NR) idi. Kaplan-Meier eğrileri, yaklaşık 5. haftada başlayan ve çalışmanın geri kalanında artan bir ayrışma gösteren erken bir ayrışmayı ortaya koymuştur (bkz. Şekil 2). Tedavi etkisi alt gruplar arasında tutarlıydı: yaş, cinsiyet, PAH alt tipi (idiyopatik PAH, CTD ile ilişkili PAH), çift veya üçlü arka plan PAH tedavisi, WHO FC, prostasiklin infüzyonu veya prostasiklin infüzyonu dışı tedavi, PVR, eGFR, REVEAL Lite 2 skoru, orta-düşük veya orta-yüksek COMPERA 2 risk skoru.

Tablo 5: HYPERION'da primer sonlanım noktasının bileşenleri

	Sotatersept (N = 160) n (%)	**Plasebo (N = 160) n (%)**	**Tehlike Oranı (95% GA) p-değeri**
HYPERION* sırasında veya sonrasında ≥ 1 primer olay yaşayan katılımcıların sayısı (%)	17 (10.6)	59 (36.9)	0.24 (0.14, 0.41) < 0.0001
Primer sonlanım noktasının bileşik etkisinin ilk olayı, bileşen başına†			
Tüm nedenlere bağlı ölüm	7 (4.4)	5 (3.1)	
Planlanmamış PAH ile ilgili 24 saatten uzun süren hastaneye yatış	2 (1.3)	12 (7.5)	
Atriyal septostomi	0	0	
Akciğer nakli	0	0	
PAH nedeniyle egzersiz performansında bozulma	8 (5.0)	46 (28.8)	
Bileşik sonlanım noktasının bileşenlerinden herhangi birine ait olayları olan katılımcılar‡			
Tüm nedenlere bağlı ölüm	7 (4.4)	6 (3.8)	
Planlanmamış PAH ile ilgili 24 saatten uzun süren hastaneye yatış	3 (1.9)	14 (8.8)	
Atriyal septostomi	0	0	
Akciğer nakli	0	0	
PAH nedeniyle egzersiz performansında bozulma §	8 (5.0)	46 (28.8)	

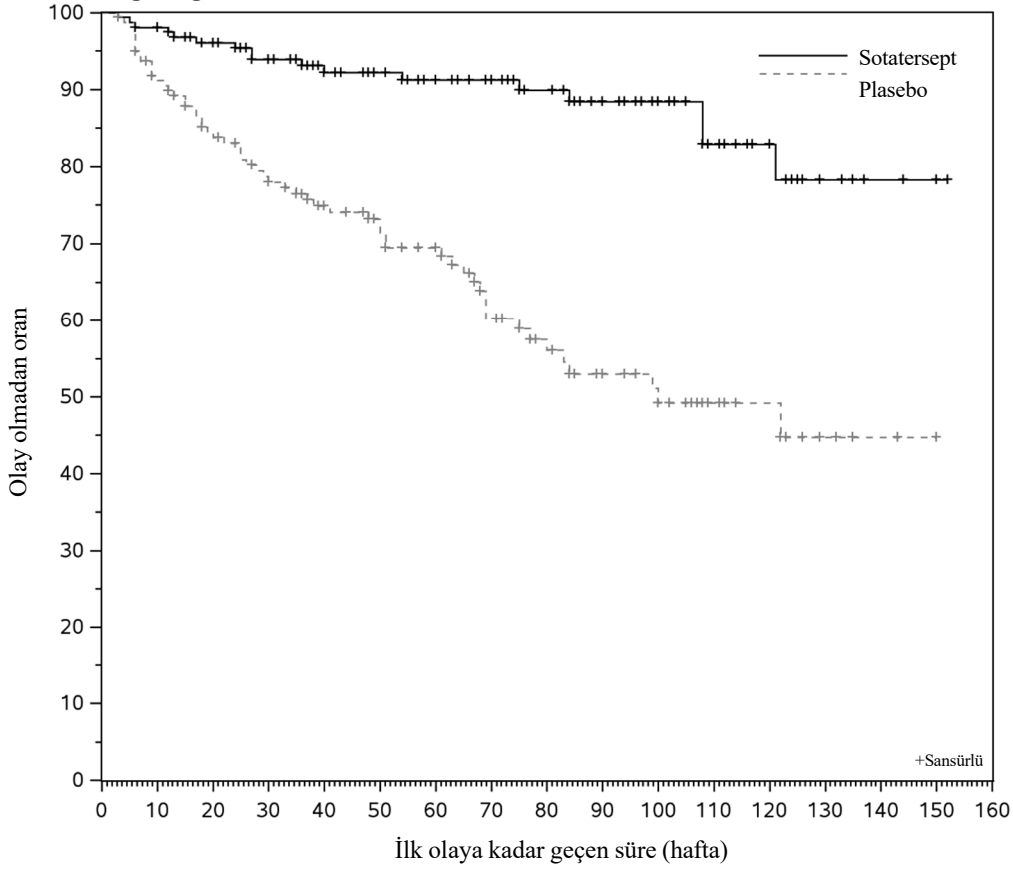
*Primer bileşik sonlanım noktası analizi, klinik olarak kötüleşme olayının ilk ortaya çıkışını içerir. SOTERIA'ya kaydolduktan sonra meydana gelenler hariç, tüm ölümler, klinik kötüleşme olup olmamasına ve HYPERION sırasında veya sonrasında meydana gelip gelmemesine bakılmaksızın dahil edilir.

†Birden fazla bileşen yaşayan katılımcılar, yalnızca ilk gerçekleşen bileşen için sayılır. İlk olay olarak aynı anda birden fazla bileşen yaşayan katılımcılar, ilgili ilk bileşenlerin her biri için sayılır.

‡Bileşik primer sonlanım noktasının her bir bileşenini bağımsız bir sonuç olarak gösterir. Primer sonlanım noktası tanımını karşılayan birden fazla olay gözlemlenmişse, katılımcı birden fazla satırda yer alır.

§6MWD'de, tarama sırasında elde edilen ortalama değerden daha düşük bir değerin saptanması (bu testler arasında en az 4 saat süre olmalıdır) ve aşağıdaki belirtilerden en az birinin bulunması olarak tanımlanır: WHO Fonksiyonel Sınıflandırmasında kötüleşme, sağ kalp yetmezliğinde artış belirtileri/semptomları veya mevcut PAH tedavisinin eklenmesi/değiştirilmesi.

Şekil 1: HYPERION çalışmasında ilk klinik kötüleşme olayına kadar geçen süreye ilişkin Kaplan-Meier grafiği



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

n = risk altındaki denek sayısı

İkincil sonlanım noktaları arasında çok bileşenli iyileşme (MCI), NT-proBNP, WHO FC ve 6MWD'deki iyileşmeler yer almaktadır.

MCI, başlangıç değerlerine göre 24. haftada aşağıdakilerin tümünü sağlayan katılımcıların oranı ile ölçülmüştür: 6MWD'de iyileşme (≥ 30 m artış), NT-proBNP'de iyileşme (NT-proBNP'de ≥ %30 azalma veya NT-proBNP seviyesinin < 300 ng/L'nin altında tutulması/ulaşılması) ve WHO FC'de iyileşme veya WHO FC II'nin korunması. MCI tanımının her bir bileşeni için, gözlemlenen katılımcı oranı, plasebo grubuna kıyasla sotatersept grubunda daha yüksekti. Üç MCI kriterinin tümünü karşılayan katılımcıların oranı, sotatersept grubunda (%29,4) plasebo grubuna (%14,6) göre anlamlı derecede daha yüksekti (p = 0,003). 24. haftada, sotatersept ve plasebo grupları arasındaki 6MWD'deki medyan tedavi farkı 21,4 m idi (95% CI: 4,65, 38,24). Sotatersept ve plasebo grupları arasındaki NT-proBNP'deki medyan tedavi farkı -308,6 pg/mL (%95 CI: -434,84, -182,37) idi. WHO FC'de başlangıç değerine göre iyileşme, sotatersept grubundaki hastaların %55,2'sinde, plasebo grubundaki hastaların ise %38,9'unda görülmüştür.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda WINREVAIR ile yapılan çalışmaların sonuçlarının sunulması yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

PAH hastalarında, Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarında PULSAR, SPECTRA ve STELLAR'da, 3 haftada bir 0,7 mg/kg dozunda geometrik ortalama (%varyasyon katsayısı [%CV]) kararlı durum EAA ve kararlı durum tepe konsantrasyonu (C_{maks}), sırasıyla 171,3 mcg×d/mL (%34,2) ve 9,7 mcg/mL (%30) olmuştur. Sotatersept EAA ve C_{maks} dozla orantılı olarak artar. Kararlı duruma, yaklaşık 15 haftalık tedaviden sonra ulaşılır. Sotatersept EAA'nın birikim oranı yaklaşık 2,2 olmuştur.

Emilim
Popülasyon farmakokinetiği analizine göre subkütan (SC) formülasyonun mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %66'dır. Maksimum sotatersept konsantrasyonuna, her 4 haftada bir çoklu dozlamadan sonra yaklaşık 7 günlük (2 ila 8 gün aralığında) tepe ilaç konsantrasyonuna kadar geçen medyan sürede (T_{maks}) ulaşılır.

Dağılım
Sotaterseptin merkezi dağılım hacmi (%CV) yaklaşık 3,6 L'dir (%24,7). Periferik dağılım hacmi (%CV) yaklaşık 1,7 L'dir (%73,3).

Biyotransformasyon
Sotatersept genel protein bozunma süreçleriyle katabolize edilir.

Eliminasyon
Sotatersept klirensi yaklaşık 0,18 L/gündür. Geometrik ortalama terminal yarılanma ömrü (%CV) yaklaşık 21 gündür (%33,8).

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum
Geçerli değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, Cinsiyet ve Etnik köken
Yaş (18 - 81 yaş), cinsiyet veya etnik kökene (%82,9 Kafkasya'lı, %3,1 Siyahi, %7,1 Asya'lı ve %6,9 diğer) bağlı olarak sotatersept farmakokinetiğinde (PK) klinik olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Vücut Ağırlığı
Sotaterseptin klirensi ve merkezi dağılım hacmi, artan vücut ağırlığıyla birlikte artmıştır. Önerilen ağırlığa dayalı dozaj rejimi tutarlı sotatersept maruziyetleriyle sonuçlanır.

Böbrek yetmezliği
Sotaterseptin farmakokinetiği, hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği olan (eGFR 30 ila 89 mL/dak/1,73 m^2 arasında değişen) PAH hastalarında, böbrek fonksiyonu normal olanlarla

(eGFR ≥90 mL/dak/1,73 m^2) karşılaştırılabilir olmuştur. Ek olarak sotaterseptin farmakokinetiği, PAH olmayan son evre böbrek hastalığı (ESRD) hastaları (eGFR <15 mL/dak/1,73m^2) ile böbrek fonksiyonu normal olan hastalar arasında karşılaştırılabilir bulunmuştur. Sotatersept hemodiyaliz sırasında diyaliz edilemez. Sotatersept, şiddetli böbrek yetmezliği olan (eGFR <30 mL/dak/1,73m^2) PAH hastalarında araştırılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği
Sotatersept, karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Sınıflandırması A'dan C'ye) PAH hastalarında araştırılmamıştır. Sotatersept hücresel katabolizma yoluyla metabolize edildiğinden, karaciğer yetmezliğinin sotatersept metabolizmasını etkilemesi beklenmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sotatersept ile herhangi bir karsinojenite veya mutajenisite çalışması yapılmamıştır.

Tekrarlanan doz toksisitesi
Sıçanlarda ve maymunlarda en uzun SC toksisite çalışmaları sırasıyla 3 ay ve 9 ay sürmüştür. Sıçanlarda, olumsuz bulgular arasında efferent kanal/testiküler dejenerasyon, adrenal bez konjesyonu/nekrozu ve böbreklerde membranoproliferatif glomerülonefrit ve tübülointerstisyel nefrit vardır. Böbrek değişiklikleri 1 aylık iyileşme periyodundan sonra geri döndürülemezdir. Maymunlarda, olumsuz değişiklikler arasında kortikomedüller kavşakta interstisyel matrisin artması, glomerüler püskül boyutunun azalması, böbrekte glomerülonefrit ve tübülointerstisyel nefrit vardır. Maymunlardaki böbrek değişiklikleri 3 aylık iyileşme periyodundan sonra kısmen düzelmiştir. Sıçanlarda ve maymunlarda gözlenen olumsuz etki düzeyinde (NOAEL), sotatersept maruziyetleri maksimum önerilen insan dozundaki (ÖMİD) klinik maruziyetin ≤2 katıdır. Maymunlarda klinik maruziyet sınırlarında ortaya çıkan diğer bulgular arasında hepatik inflamatuar infiltratlar, dalakta lenfoid tükenme ve koroid pleksusta inflamatuar infiltratlar yer almıştır.

Üreme toksisitesi
Dişi doğurganlık çalışmasında, östrus döngüsü süresi artmış, gebelik oranları azalmış, implantasyon öncesi ve sonrası kayıplarda artışlar ve canlı yavru sayısında azalmalar olmuştur. Dişi doğurganlık uç noktaları için NOAEL'de, sotatersept maruziyeti ÖMİD'deki klinik EAA'nın 2 katıdır.

Erkeklerde, efferent kanallarda, testislerde ve epididimlerde geri dönüşümsüz histolojik değişiklikler vardır. Sıçan testislerindeki histomorfolojik değişiklikler, 13 haftalık tedavi içermeyen dönemde tersine dönen azalmış doğurganlık indeksiyle ilişkilidir. Testis histolojik değişiklikleri için bir NOAEL belirlenmemiştir ve erkek doğurganlık fonksiyonel değişiklikleri için NOAEL, ÖMİD'deki klinik maruziyetin 2 katı sistemik maruziyet sağlamıştır.

Embriyo-fetal gelişimsel toksisite çalışmalarında, sıçanlar ve tavşanlardaki etkiler arasında canlı fetüs sayısında ve fetal vücut ağırlığında azalmalar, kemikleşmede gecikmeler ve rezorpsiyonlarda ve implantasyon sonrası kayıplarda artışlar yer almıştır. Sadece sıçanlarda, iskelet varyasyonları da vardır (fazladan kaburga sayısının artması ve torasik veya lomber vertebra sayısında değişiklikler). Sıçanlarda ve tavşanlarda NOAEL'de, sotatersept maruziyetleri sırasıyla ÖMİD'deki klinik maruziyetin 2 katı ve 0,4 katıdır.

Sıçanlarda yapılan doğum öncesi ve sonrası gelişim çalışmasında, gebelik sırasında ÖMİD'in 2 katına kadar tahmini maruziyet dozlarının verildiği annelerden gelen ilk nesil (F1) yavrularda

sotatersepte bağlı herhangi bir advers etki görülmemiştir. Emzirme sırasında doz uygulanan anne hayvanlardan gelen F1 yavrularda, yavru ağırlığındaki azalmalar, cinsel olgunlaşmadaki gecikmelerle ilişkilidir. Yavrularda büyüme ve olgunlaşma üzerindeki etkiler için NOAEL, ÖMİD'deki klinik maruziyetin 0,6 katı sistemik maruziyet sağlamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz:
Sitrik asit monohidrat (E330)
Tri-sodyum sitrat dihidrat (E331)
Polisorbat 80 (E433)
Sükroz

Çözücü:
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün bölüm 6.6'da belirtilenler dışındaki diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf Ömrü

Açılmamış flakon
36 ay
Sulandırıldıktan sonra
30 °C'de 4 saat boyunca biyokimyasal ve biyofiziksel kullanım stabilitesi gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, tıbbi ürün sulandırıldıktan hemen sonra veya en fazla 4 saat içinde kullanılmalıdır.

Hemen kullanılmazsa, kullanım öncesi saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C ila 8°C arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız.
Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Tıbbi ürünün sulandırılmasından sonraki saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

WINREVAIR 45 mg enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü:
45 mg sotatersept içeren, polimer kaplamalı bromobütil kauçuk tıpa ve açık yeşil renkte polipropilen geçmeli kapaklı alüminyum kapama ile kapatılmış 2 mL kapasiteli tip I cam flakon.

1 mL çözelti içeren kullanıma hazır enjektör (bromobütil kauçuk tıpa ile kapatılmış tip I cam kartuş).
WINREVAIR, aşağıdaki ambalaj boyutlarında mevcuttur:

- 45 mg toz içeren 1 adet flakon, 1 mL çözücü içeren 1 adet kullanıma hazır enjektör, 1 adet 0,1 mL dereceli dozlama enjektörü, 1 adet flakon adaptörü (13 mm), 1 adet enjeksiyon iğnesi ve 4 adet alkollü mendil içeren kitler.
- 45 mg toz içeren 2 adet flakon, 1 mL çözücü içeren 2 adet kullanıma hazır enjektör, 1 adet 0,1 mL dereceli dozlama enjektörü, 2 adet flakon adaptörü (13 mm), 1 adet enjeksiyon iğnesi ve 8 adet alkollü mendil içeren kitler.
- 60 mg toz içeren 1 adet flakon, 1,3 mL çözücü içeren 1 adet kullanıma hazır enjektör, 1 adet 0,1 mL dereceli dozlama enjektörü, 1 adet flakon adaptörü (13 mm), 1 adet enjeksiyon iğnesi ve 4 adet alkollü mendil içeren kitler.
- 60 mg toz içeren 2 adet flakon, 1,3 mL çözücü içeren 2 adet kullanıma hazır enjektör, 1 adet 0,1 mL dereceli dozlama enjektörü, 2 adet flakon adaptörü (13 mm), 1 adet enjeksiyon iğnesi ve 8 adet alkollü mendil içeren kitler.

Tüm ambalaj boyutları piyasada olmayabilir.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Uygun ürün kitini seçme
Hastanın kilosu iki adet 45 mg veya iki adet 60 mg'lık flakonunun kullanılmasını gerektiriyorsa, birden fazla enjeksiyona gerek kalmaması için, iki adet 1 flakonluk kit yerine 2 flakonluk bir kit kullanılmalıdır (bkz. bölüm 6.5).

Sulandırma ve Uygulama Talimatları

WINREVAIR, kullanımdan önce sulandırılmalı ve hasta ağırlığına göre tek enjeksiyon olarak uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Kitin içinde ayrı olarak sağlanan Uygulama Talimatları kitapçığına bakın ve tıbbi ürünü nasıl hazırlayacağınız ve uygulayacağınıza dair ayrıntılı adım adım talimatlara bakınız. Sulandırma ve uygulama talimatlarına genel bir bakış aşağıda verilmiştir.

Sulandırma

- Kiti buzdolabından çıkarınız ve hazırlamadan önce kullanıma hazır enjektörün(lerin) ve tıbbi ürünün oda sıcaklığına gelmesi için 15 dakika bekleyiniz.
- İlacın son kullanma tarihinin geçmediğinden emin olmak için flakonu kontrol ediniz. Toz, beyaz ila beyazımsı arası renkte olmalı ve bütün veya parçalanmış bir kalıp gibi görünmelidir.
- Toz içeren flakonun kapağını çıkarınız ve kauçuk tıpayı alkollü mendille siliniz.
- Flakon adaptörünü flakona takınız.
- Kullanıma hazır enjektörü herhangi bir hasar veya sızıntı açısından ve içindeki steril suyu görünür partikül olmadığından emin olmak için görsel olarak kontrol ediniz.
- Kullanıma hazır enjektörün kapağını kırınız ve enjektörü flakon adaptörüne takınız.
- Eklenen enjektörden steril suyun tamamını tozu içeren flakona enjekte ediniz.
  - 45 mg'lık flakon ile birlikte verilen kullanıma hazır enjektör 1 mL steril su içerir.
  - 60 mg'lık flakon ile birlikte verilen kullanıma hazır enjektör 1,3 mL steril su içerir.

Sulandırıldıktan sonra, 45 mg'lık flakon yalnızca 0,9 mL'lik bir dozda tıbbi ürün sağlayabilir ve 60 mg'lık flakon yalnızca 1,2 mL'lik bir dozda tıbbi ürün sağlayabilir. Sulandırıldıktan sonraki son konsantrasyon 50 mg/mL'dir.

- Tıbbi ürünü sulandırmak için flakonu yavaşça çeviriniz. Sallamayınız veya kuvvetli bir şekilde çalkalamayınız.
- Kabarcıkların kaybolmasını sağlamak için flakonun 3 dakika kadar beklemesine izin veriniz.
- Sulandırılmış çözeltiyi görsel olarak inceleyiniz. Uygun şekilde karıştırıldığında, sulandırılmış çözelti berrak ile opalesan ve renksiz ile hafif kahverengimsi sarı renkte olmalı ve topaklanma veya toz içermemelidir.
- Enjektörü flakon adaptöründen ayırınız ve boş enjektörü atınız.
- İki flakonluk kit reçete edilmişse, ikinci flakonu hazırlamak için bu bölümdeki adımları tekrarlayınız.
- Sulandırılmış çözeltiyi mümkün olan en kısa sürede, sulandırmanın ardından 4 saat geçmeden kullanınız.

Dozaj Enjektörü Hazırlama

- Dozaj enjektörünü hazırlamadan önce, sulandırılmış çözeltiyi görsel olarak inceleyiniz. Sulandırılmış çözelti berrak ile opalesan ve renksiz ile hafif kahverengimsi sarı olmalı ve topaklanma veya toz içermemelidir.
- Flakon adaptörünü alkollü mendille siliniz.
- Dozlama enjektörünü ambalajından çıkarınız ve enjektörü flakon adaptörüne takınız.
- Enjektörü ve flakonu ters çeviriniz ve hastanın ağırlığına göre enjeksiyon için uygun hacmi çekiniz.
    - Doz miktarı iki flakon kullanımını gerektiriyorsa, dozun doğruluğunu sağlamak için ilk flakonun tüm içeriğini çekiniz ve tüm içeriği yavaşça ikinci flakona aktarınız.
    - Enjektörü ve flakonu baş aşağı çeviriniz ve gerekli miktarda ilacı çekiniz.
- Gerekirse, fazla ilacı veya havayı enjektörden çıkarmak için pistonu içeri itiniz.
- Enjektörü flakon adaptöründen çıkarınız ve iğneyi takınız.

Uygulama

WINREVAIR'in tek doz derialtı enjeksiyonu şeklinde uygulanması gerekmektedir.

- Abdomende (göbek deliğinden en az 5 cm uzakta), uyluğun üst kısmında veya kolun üst kısmında enjeksiyon bölgesini seçiniz ve alkollü mendille siliniz. Her enjeksiyon için yara izi olmayan, hassas olmayan veya morarmayan yeni bir bölge seçiniz.
    - Hasta veya hasta bakıcı tarafından uygulama için, onları yalnızca karın veya uyluğun üst kısmına enjeksiyon yapma konusunda eğitiniz (bkz. **"Uygulama Talimatları"** kitapçığı).
- Subkütan enjeksiyon yapınız.
- Boşaltılan enjektörü atınız. Enjektörü tekrar kullanmayınız.

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğine ilişkin talimatlar için bölüm 4.4'e bakınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
34394 Levent/Şişli/İstanbul
Tel: 0212 336 10 00
Fax: 0212 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

2026/404

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.11.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ