ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
13.10.2026 №1576
Реєстраційне посвідчення
№ UA/21470/01/01
UA/21470/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВІНРЕВЕЙР

Склад:
діюча речовина: сотатерцепт (sotatercept);
1 флакон містить 45 мг або 60 мг сотатерцепту.
Після відновлення 1 мл розчину містить 50 мг сотатерцепту.
Сотатерцепт – це рекомбінантний гомодимерний злитий білок, що складається з позаклітинного домену рецептора активіну людини типу IIA (ActRIIA), з'єднаного з фрагментом (Fc-домен), здатним до кристалізації імуноглобуліну IgG, підклас 1 (IgG1) людини, отриманий з клітин яєчників китайського хом'яка за допомогою технології рекомбінантної ДНК.
допоміжні речовини: порошок: кислота лимонна, моногідрат; тринатрію цитрат, дигідрат; полісорбат 80; сахароза.
розчинник: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Порошок та розчинник для приготування розчину для ін'єкцій.
Основні фізико-хімічні властивості: порошок: маса або порошок вільний від видимих сторонніх включень, від білого до майже білого кольору;
розчинник: прозора безбарвна вода для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антигіпертензивні препарати. Антигіпертензивні препарати для лікування легеневої артеріальної гіпертензії. Код АТХ С02КХ06.

Фармакологічні властивості
Фармакодинаміка
Механізм дії
Сотатерцепт є інгібітором сигналу активіну з високою селективністю до активіну А, димерного глікопротеїну, який належить до суперсімейства лігандів трансформуючого фактора росту-β (TGF-β). Активін А зв'язується з рецептором активіну типу IIA (ActRIIA), який регулює ключові сигнали запалення, проліферації клітин, апоптозу та гомеостазу тканин.
Пацієнти з легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ) мають підвищений рівень активіну А. Зв'язування активіну з ActRIIA сприяє передачі проліферативних сигналів, в той же час спостерігається зниження антипроліферативних сигналів рецептора кісткового морфогенетичного білка типу II (BMPRII). Дисбаланс сигналів ActRIIA-BMPRII, що лежить в основі ЛАГ, призводить до гіперпроліферації судинних клітин, викликаючи патологічне ремоделювання стінки легеневої артерії, звуження артеріального просвіту, підвищення легеневого судинного опору та спричиняє підвищення тиску в легеневій артерії та дисфункцію правого шлуночка.
Сотатерцепт складається з рекомбінантного гомодимерного злитого білка рецепторів активіну типу IIA-Fc (ActRIIA-Fc), який діє як пастка для лігандів, поглинаючи надлишок активіну А та інших лігандів для ActRIIA з метою пригнічення передачі сигналу активіну. В результаті сотатерцепт відновлює баланс пропроліферативних (опосередкованих ActRIIA/Smad2/3) та антипроліферативних (опосередкованих BMPRII/Smad1/5/8)* сигналів для модуляції судинної проліферації.

* Поверхневі білки-антагоністи decapentaplegic (Smad): група споріднених внутрішньоклітинних білків, критичних для передачі сигналів від суперсімейства TGF-β до ядра клітини.

Фармакодинамічні ефекти

У фазі 2 клінічного дослідження (PULSAR) оцінювали легеневий судинний опір (ЛСО) у пацієнтів з ЛАГ після 24 тижнів лікування сотатерцептом. Зниження ЛСО від вихідного рівня було значно більшим у групах сотатерцепту 0,7 мг/кг та 0,3 мг/кг порівняно з групою плацебо. Скоригована на плацебо середня різниця за методом найменших квадратів (МНК) становила -269,4 дин × сек/см^5 (95 % ДІ: -365,8, -173,0) від вихідного рівня для групи сотатерцепту 0,7 мг/кг та -151,1 дин × сек/см^5 (95 % ДІ: -249,6, -52,6) для групи сотатерцепту 0,3 мг/кг.

Аналог сотатерцепту знижував експресію прозапальних маркерів на стінці легеневої артерії, зменшував рекрутинг лейкоцитів, пригнічував проліферацію ендотеліальних і гладком'язових клітин та сприяв апоптозу в ураженій судинній тканині на моделях щурів з ЛАГ. Ці клітинні зміни були пов'язані з потоншенням стінок судин, зворотним ремоделюванням артерій і правого шлуночка та покращенням гемодинаміки.

Клінічна ефективність та безпека

Ефективність сотатерцепту оцінювали у дорослих пацієнтів з ЛАГ в опорному дослідженні STELLAR. STELLAR – подвійно сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове клінічне дослідження з паралельними групами, в якому 323 пацієнти з ЛАГ (функціональний клас (ФК) II або III за класифікацією ВООЗ, група 1) були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання сотатерцепту (початкова доза 0,3 мг/кг з подальшим підвищенням до цільової дози 0,7 мг/кг) (n = 163) або плацебо (n = 160), що вводилися підшкірно 1 раз на 3 тижні. Пацієнти продовжували отримувати призначене лікування протягом довготривалого подвійно сліпого періоду лікування, поки всі пацієнти не завершили 24-й тиждень терапії.

Учасниками цього дослідження були дорослі пацієнти, середній вік яких становив 48,0 року (діапазон від 18 до 82 років), з яких 16,7 % були віком від 65 років. Середнє значення маси тіла пацієнтів становило 68,2 кг (діапазон від 38,0 до 141,3 кг); 89,2 % пацієнтів були європеоїдної раси, а 79,3 % не були іспаномовними або латиноамериканцями; 79,3 % становили жінки. Найпоширенішими етіологіями ЛАГ були ідіопатична ЛАГ (58,5 %), спадкова ЛАГ (18,3 %), ЛАГ, асоційована із захворюваннями сполучної тканини (14,9 %), ЛАГ, асоційована з простими вродженими вадами серця з відновленими системно-легеневими шунтами (5 %), або ЛАГ, спричинена лікарськими засобами чи токсинами (3,4 %). Середній час від діагностування ЛАГ до скринінгу становив 8,76 року.

Більшість пацієнтів отримували потрійну (61,3 %) або подвійну (34,7 %) фонову терапію для лікування ЛАГ, і більше третини пацієнтів (39,9 %) отримували інфузії простацикліну. Частка пацієнтів з ФК II за класифікацією ВООЗ становила 48,6 %, а з ФК III за класифікацією ВООЗ – 51,4 %. У дослідження STELLAR не включали пацієнтів з діагнозом ЛАГ, що асоціювалася з ВІЛ (вірус імунодефіциту людини) чи з портальною гіпертензією, чи з шистосомозом і веноокклюзивною хворобою легень (ВОХЛ).

Первинною кінцевою точкою ефективності була зміна показника тесту з 6-хвилинною ходьбою (Т6ХХ) порівняно з вихідним рівнем через 24 тижні дослідження. У групі лікування сотатерцептом середнє значення плацебо-коригованої зміни показника Т6ХХ від вихідного рівня становило 40,8 метра (95 % ДІ: 27,5, 54,1; p < 0,001) через 24 тижні. Середнє значення плацебо-коригованих змін показника Т6ХХ також оцінювали в підгрупах через 24 тижні. Ефект лікування був однаковим у різних підгрупах, включаючи стать, діагностичну групу ЛАГ, фонову терапію на початковому етапі, інфузійну терапію простацикліном на початковому етапі, ФК за класифікацією ВООЗ та початковий рівень ЛСО.

Вторинні кінцеві точки включали покращення таких показників: багатокомпонентне поліпшення (multicomponent improvement (MCI)), ЛСО, N-кінцевий натрійуретичний пептид про-В типу (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)), ФК за класифікацією ВООЗ, час до настання смерті або перші випадки клінічного погіршення.

MCI – це попередньо визначена кінцева точка, що вимірюється часткою пацієнтів, які через 24 тижні лікування досягли всіх із таких трьох критеріїв відносно вихідного рівня: покращення

Т6ХХ (приріст ≥ 30 м), покращення NT-proBNP (зниження NT-proBNP ≥ 30 % або утримання/досягнення рівня NT-proBNP < 300 нг/л), а також поліпшення ФК за класифікацією ВООЗ або збереження ФК II за класифікацією ВООЗ.

Прогресування захворювання оцінювали за такими показниками, як час до настання смерті або перші випадки клінічного погіршення. Випадки клінічного погіршення включали: занесення до листа очікування трансплантації легень та/або серця у зв'язку з погіршенням стану, необхідність розпочати рятувальну терапію на тлі схваленої фонової терапії ЛАГ або необхідність збільшення дози інфузійного простацикліну на ≥ 10 %, необхідність проведення септостомії передсердь, госпіталізація у зв'язку з погіршенням ЛАГ (≥ 24 годин) або погіршенням ЛАГ (погіршення ФК за класифікацією ВООЗ та зниження показника Т6ХХ на ≥ 15 %, одночасно або в різний час). Випадки клінічного погіршення та випадки настання смерті реєстрували до того часу, поки останній пацієнт не завершив свій візит через 24 тижні дослідження (дані до припинення збору даних; середнє значення тривалості експозиції становило 33,6 тижня).

Через 24 тижні 38,9 % пацієнтів, які отримували сотатерцепт, продемонстрували покращення МСІ порівняно з 10,1 % пацієнтів у групі плацебо ($p < 0,001$). Середнє значення різниці в показниках рівня ЛСО між групою сотатерцепту та групою плацебо становила -234,6 дин × сек/см^5 (95 % ДІ: -288,4, -180,8; $p < 0,001$). Середнє значення різниці в рівнях NT-proBNP між групами сотатерцепту та плацебо становила -441,6 пг/мл (95 % ДІ: -573,5, -309,6; $p < 0,001$). Покращення показника ФК за класифікацією ВООЗ порівняно з початковим рівнем спостерігалося у 29 % пацієнтів у групі сотатерцепту порівняно з 13,8 % пацієнтів у групі плацебо ($p < 0,001$).

Лікування сотатерцептом призвело до зниження на 82 % (коефіцієнт ризику (HR) 0,182, 95 % ДІ: 0,075, 0,441; $p < 0,001$) частоти випадків смерті або клінічного погіршення порівняно з плацебо (див. таблицю 1). Лікувальний ефект сотатерцепту порівняно з плацебо розпочався на 10-му тижні і тривав протягом усього дослідження.

Таблиця 1

Смерть або випадки клінічного погіршення

Показники	Плацебо (N=160)	Сотатерцепт (N=163)
Загальна кількість пацієнтів, у яких спостерігали настання смерті або принаймні один випадок клінічного погіршення, n (%)	29 (18,1)	7 (4,3)
Оцінювання випадків смерті або першого випадку клінічного погіршення*, n (%)		
Смерть	6 (3,8)	2 (1,2)
Занесення до листа очікування трансплантації легень та/або серця у зв'язку з погіршенням стану	1 (0,6)	1 (0,6)
Необхідність проведення септостомії передсердь	0 (0,0)	0 (0,0)
Госпіталізація з приводу погіршення ЛАГ (≥ 24 години)	8 (5,0)	0 (0,0)
Погіршення перебігу ЛАГ †	15 (9,4)	4 (2,5)

* У пацієнта може бути зареєстровано більше однієї оцінки першого випадку клінічного погіршення. Було зафіксовано більше однієї оцінки першого випадку клінічного погіршення у 2 учасників дослідження, які отримували плацебо, і в жодного з учасників, які отримували сотатерцепт. З цього аналізу було виключено компонент «необхідність розпочати рятувальну терапію схваленими лікарськими засобами для лікування ЛАГ або необхідність збільшити дозу інфузійного простацикліну на 10 % або більше».

† Погіршення перебігу ЛАГ визначається обома нижчезазначеними подіями, що відбуваються в будь-який час, навіть якщо вони почалися в різний час, порівняно з вихідними значеннями: погіршення функціонального класу за класифікацією ВООЗ (з II до III, з III до IV, з II до IV і т. д.) та зниження показника 6ХХ на ≥ 15 % (підтверджено двома показниками 6ХХ з інтервалом не менше 4 годин, але не більше одного тижня).
N – кількість пацієнтів у популяції для повного аналізу (FAS); n – кількість пацієнтів у категорії. Відсоткове співвідношення розраховуються як (n/N) × 100.

Імуногенність

На 24 тижні дослідження STELLAR у 44/163 (27 %) пацієнтів, які отримували сотатерцепт, були виявлені антитіла до лікарського засобу. Серед цих 44 пацієнтів у 12 були виявлені нейтралізуючі антитіла до сотатерцепту. Не було виявлено доказів впливу антитіл до лікарського засобу на фармакокінетику, ефективність або безпеку лікарського засобу.

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів відклало зобов'язання щодо подання результатів досліджень лікарського засобу Вінревейр в одній або декількох підгрупах дітей для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози» для отримання інформації щодо застосування лікарського засобу дітям).

Фармакокінетика

У пацієнтів з ЛАГ середнє геометричне значення (% коефіцієнт варіації (CV %)) рівноважного значення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) та рівноважної пікової концентрації (C_{max}) при застосуванні дози 0,7 мг/кг кожні 3 тижні становило 171,3 мкг ×добу/мл (34,2 %) та 9,7 мкг/мл (30 %) відповідно. Показники AUC та C_{max} сотатерцепту збільшуються пропорційно до дози лікарського засобу. Рівноважна концентрація досягається приблизно через 15 тижнів лікування. Коефіцієнт накопичення AUC сотатерцепту становив приблизно 2,2.

Абсорбція

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу, абсолютна біодоступність підшкірної (п/ш) форми лікарського засобу становить приблизно 66 %. Максимальна концентрація сотатерцепту досягається після багаторазового введення кожні 4 тижні із середнім часом досягнення пікової концентрації лікарського засобу (T_{max}) приблизно 7 днів (діапазон від 2 до 8 днів).

Розподіл

Центральний об'єм розподілу (CV %) сотатерцепту становить приблизно 3,6 л (24,7 %). Периферичний об'єм розподілу (CV %) становить приблизно 1,7 л (73,3 %).

Біотрансформація

Сотатерцепт катаболізується в результаті загальних процесів розпаду білків.

Елімінація

Кліренс сотатерцепту становить приблизно 0,18 л/добу. Середнє геометричне значення термінального періоду напіввиведення (CV %) становить приблизно 21 день (33,8 %).

Окремі категорії пацієнтів

Вік, стать та етнічне походження

Не спостерігалося клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці сотатерцепту залежно від віку (від 18 до 81 року), його статі або етнічного походження (82,9 % – представники європеоїдної раси, 3,1 % – негроїдної раси або африканці, 7,1 % – азіати та 6,9 % – інші).

Маса тіла

Кліренс і центральний об'єм розподілу сотатерцепту підвищуються зі збільшенням маси тіла пацієнта. Рекомендований режим дозування на основі маси тіла забезпечує стабільну експозицію сотатерцепту.

Ниркова недостатність

Фармакокінетика сотатерцепту була порівнянною у пацієнтів з ЛАГ з легкою та помірною нирковою недостатністю (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) від 30 до 89 мл/хв/1,73 м^2) та у пацієнтів з нормальною функцією нирок (рШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м^2). Крім

того, фармакокінетика сотатерцепту є порівнянною у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які не мають ЛАГ, та у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Сотатерцепт не виводиться під час гемодіалізу. Не проводились дослідження сотатерцепту за участю пацієнтів з ЛАГ та тяжкою нирковою недостатністю (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2).

Печінкова недостатність

Не проводились дослідження сотатерцепту у пацієнтів з ЛАГ та печінковою недостатністю (клас А–С за шкалою Чайлда – П'ю). Очікується, що печінкова недостатність не впливатиме на метаболізм сотатерцепту, оскільки сотатерцепт метаболізується шляхом клітинного катаболізму.

Клінічні характеристики

Показання

Лікарський засіб Вінревейр у комбінації з іншими методами лікування легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) призначений для лікування ЛАГ у дорослих пацієнтів з функціональним класом (ФК) II–III за класифікацією ВООЗ для покращення фізичної витривалості (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Протипоказання

Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад».

Кількість тромбоцитів < 50 × 10^9/л у пацієнта перед початком лікування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Дослідження щодо взаємодії не проводилися.

Особливості застосування

Простежуваність

З метою покращення простежуваності біологічних лікарських засобів слід чітко документувати назву та номер серії введеного лікарського засобу.

Еритроцитоз

Під час лікування сотатерцептом у пацієнтів спостерігалося підвищення рівня гемоглобіну (Hgb). Тяжкий еритроцитоз може підвищити ризик виникнення тромбоемболічних явищ та синдрому підвищеної в'язкості крові. Слід з обережністю призначати лікарський засіб пацієнтам з еритроцитозом, які мають підвищений ризик тромбоемболічних явищ. Рівень Hgb слід контролювати перед введенням кожної дози лікарського засобу протягом перших 5 доз або довше, якщо показники нестабільні, та кожні 3–6 місяців після цього, щоб визначити, чи потрібна корекція дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Якщо у пацієнта розвивається еритроцитоз, медичний працівник повинен розглянути можливість перегляду техніки введення лікарського засобу пацієнтом або особою, яка здійснює догляд за ним.

Тяжка тромбоцитопенія

У деяких пацієнтів, які приймали сотатерцепт, спостерігалося зниження кількості тромбоцитів, включаючи тяжку тромбоцитопенію (кількість тромбоцитів < 50 × 10^9/л). Частіше повідомлялося про тромбоцитопенію у пацієнтів, які також отримували інфузії простацикліну (21,5 %), порівняно з пацієнтами, які не отримували інфузії простацикліну (3,1 %) (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжка тромбоцитопенія може підвищувати ризик виникнення кровотеч. Кількість тромбоцитів слід контролювати перед введенням кожної дози лікарського засобу протягом перших 5 доз або довше, якщо показники нестабільні, та кожні 3–6 місяців після цього, щоб визначити, чи потрібна корекція дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Серйозні кровотечі

У клінічних дослідженнях у 4,3 % пацієнтів спостерігалися серйозні кровотечі (включаючи шлунково-кишкові та внутрішньочерепні кровотечі) під час лікування сотатерцептом (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти з серйозними кровотечами частіше отримували фонову терапію простацикліном та/або антитромбоцитарними засобами, мали низький рівень тромбоцитів або були віком від 65 років.

Пацієнтів слід проконсультувати щодо будь-яких ознак і симптомів крововтрати. Лікар повинен оцінювати та лікувати кровотечі відповідним чином. Сотатерцепт не слід застосовувати, якщо у пацієнта спостерігається серйозна кровотеча.

Обмеження клінічних даних

У клінічних дослідженнях не брали участі пацієнти з ЛАГ, асоційованою з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), портальною гіпертензією, шистосомозом або вено-оклюзивною хворобою легень (ВОХЛ).

Допоміжні речовини з відомою дією

Цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто практично вільний від натрію.

Цей лікарський засіб містить 0,20 мг полісорбату 80 в 1 мл відновленого розчину. Полісорбати можуть викликати алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку рекомендується проводити тест на вагітність перед початком лікування сотатерцептом. Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом щонайменше 4 місяців після прийому останньої дози цього лікарського засобу.

Вагітність

Немає даних про застосування сотатерцепту вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність (збільшення кількості постімплантаційних втрат, зменшення маси тіла плода та затримка окостеніння).

Лікарський засіб Вінревейр не рекомендується застосовувати вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції.

Годування груддю

Невідомо, чи виводиться сотатерцепт/метаболіти з грудним молоком. Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят.

Годування груддю слід припинити під час лікування та протягом 4 місяців після прийому останньої дози лікарського засобу.

Фертильність

За даними досліджень на тваринах сотатерцепт може знижувати фертильність у жінок та чоловіків.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Сотатерцепт не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та користуватися іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Лікування лікарським засобом Вінревейр повинен розпочинати та контролювати лише лікар, який має досвід діагностики та лікування ЛАГ.

Дозування

Лікарський засіб Вінревейр вводять 1 раз на 3 тижні у вигляді одноразової підшкірної ін'єкції відповідно до маси тіла пацієнта.

Рекомендована початкова доза

Перед введенням першої дози у пацієнта слід визначити рівень гемоглобіну (Hgb) та кількість тромбоцитів (див. розділ «Особливості застосування»). Початок лікування протипоказаний, якщо кількість тромбоцитів становить $< 50 \times 10^9$/л на постійній основі (див. розділ «Протипоказання»). Лікування розпочинають з одноразової дози 0,3 мг/кг (див. таблицю 2).

Таблиця 2

Об'єм ін'єкції для дози 0,3 мг/кг

Діапазон маси тіла пацієнта (кг)	Об'єм ін'єкції (мл)*	Вид набору упаковки
30,0–40,8	0,2	Набір, що містить 1 × 45 мг флакон
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	Набір, що містить 1 × 60 мг флакон
174,2–180,0	1,1	

* Концентрація відновленого розчину становить 50 мг/мл (див. відповідну інформацію нижче).

Рекомендована цільова доза

Через три тижні після одноразової початкової дози 0,3 мг/кг дозу слід збільшити до рекомендованої цільової дози 0,7 мг/кг після перевірки прийнятних показників рівня Hgb та кількості тромбоцитів (див. підрозділ «Корекція дози у зв'язку з підвищенням рівня гемоглобіну або зниженням кількості тромбоцитів» нижче). Якщо немає необхідності у корекції дози, слід продовжувати лікування лікарським засобом у дозі 0,7 мг/кг кожні 3 тижні.

Таблиця 3

Об'єм ін'єкції для дози 0,7 мг/кг

Діапазон маси тіла пацієнта (кг)	Об'єм ін'єкції (мл)*	Вид набору упаковки
30,0–31,7	0,4	Набір, що містить 1 × 45 мг флакон
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	Набір, що містить 1 × 60 мг флакон
74,7–81,7	1,1	
81,8–88,9	1,2	
89,0–96,0	1,3	Набір, що містить 2 × 45 мг флакони
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	Набір, що містить 2 × 60 мг флакони
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 і вище	2,4	

* Концентрація відновленого розчину становить 50 мг/мл (див. відповідну інформацію нижче).

Корекція дози у зв'язку з підвищенням рівня гемоглобіну або зниженням кількості тромбоцитів

Рівень Hgb та кількість тромбоцитів слід контролювати протягом застосування перших 5 доз або довше, якщо показники нестабільні. Після цього слід перевіряти рівень Hgb і кількість

тромбоцитів кожні 3–6 місяців і у разі необхідності коригувати дозу (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»).
Лікування слід відкласти на 3 тижні (тобто на одну дозу), якщо наявне будь-яке з наведених нижче явищ:

- Рівень Hgb підвищується > 1,24 ммоль/л (2 г/дл) порівняно з попередньою дозою і перевищує верхню межу норми.
- Рівень Hgb підвищується > 2,48 ммоль/л (4 г/дл) від початкового рівня.
- Рівень Hgb підвищується > 1,24 ммоль/л (2 г/дл) вище верхньої межі норми.
- Кількість тромбоцитів знижується < 50×10^9/л.

Перед відновленням лікування слід повторно визначити рівень Hgb та кількість тромбоцитів.
У разі перерви в лікуванні тривалістю > 9 тижнів лікування слід розпочати з дози 0,3 мг/кг та підвищити дозу до 0,7 мг/кг після перевірки прийнятного рівня Hgb та кількості тромбоцитів.
У разі перерви в лікуванні тривалістю > 9 тижнів через постійне зниження кількості тромбоцитів < 50×10^9/л лікар повинен провести повторну оцінку співвідношення користь/ризик для пацієнта перед відновленням лікування.
Пропущена доза
У разі пропуску прийому дози лікарського засобу її слід прийняти якомога швидше. Якщо пропущену дозу не було прийнято протягом 3 днів від запланованої дати, слід скоригувати графік прийому лікарського засобу, щоб зберегти 3-тижневі інтервали між прийомами.
Пацієнти літнього віку
Не потрібно коригувати дозу лікарського засобу пацієнтам літнього віку, тобто віком ≥ 65 років (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).
Порушення функції нирок
Не потрібно коригувати дозу лікарського засобу залежно від порушення функції нирок (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). Не було проведено досліджень застосування сотатерцепту пацієнтам з ЛАГ з тяжкою нирковою недостатністю (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) < 30 мл/хв/1,73 $м^2$).
Порушення функції печінки
Не потрібно коригувати дозу лікарського засобу залежно від порушення функції печінки (клас А–С за шкалою Чайлда – П'ю). Не було проведено досліджень застосування сотатерцепту пацієнтам з порушенням функції печінки (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).
Спосіб застосування
Лікарський засіб Вінревейр з одного флакона призначений лише для одноразового застосування. Лікарський засіб слід відновити перед застосуванням. Відновлений лікарський засіб являє собою розчин від прозорого до напівпрозорого та від безбарвного до злегка коричнево-жовтого кольору. Лікарський засіб Вінревейр слід вводити шляхом підшкірної ін'єкції в ділянку живота (на відстані не менше 5 см від пупка), плеча або верхньої частини стегна. Лікарський засіб слід вводити у місця, які не мають шрамів, болючості або синців. Не слід використовувати одне й те саме місце ін'єкції для двох послідовних ін'єкцій.
Лікарський засіб Вінревейр, порошок та розчинник для приготування розчину для ін'єкцій призначений для застосування під наглядом медичного працівника. Пацієнти та особи, які здійснюють догляд за ними, можуть вводити лікарський засіб самостійно, якщо вони вважають це за доцільне та якщо вони пройшли навчання у медичного працівника щодо того, як відновлювати, готувати, відміряти та вводити лікарський засіб Вінревейр, порошок та розчинник для приготування розчину для ін'єкцій. Під час наступного візиту, незабаром після навчання, медичний працівник повинен підтвердити, що пацієнт або особа, яка здійснює догляд за ним, може правильно виконувати ці кроки. Медичний працівник також повинен розглянути можливість повторного підтвердження техніки введення пацієнтом або особою, яка здійснює догляд за ним, у разі зміни дози, якщо пацієнту необхідний інший набір упаковки, якщо у пацієнта розвивається еритроцитоз (див. розділ «Особливості застосування») або в будь-який інший час на розсуд лікаря.

Детальні інструкції щодо належного приготування та введення лікарського засобу Вінревейр див. нижче.

Вибір відповідного комплекту упаковки лікарського засобу

Якщо відповідно до маси тіла пацієнта необхідне застосування двох флаконів по 45 мг або двох флаконів по 60 мг, слід використовувати набір з 2 флаконів замість двох наборів по 1 флакону, щоб уникнути необхідності багаторазових ін'єкцій (див. розділ «Упаковка»).

Інструкція щодо відновлення та введення лікарського засобу

Лікарський засіб Вінревейр, порошок та розчинник для приготування розчину для ін'єкцій слід відновити перед застосуванням та ввести за одну ін'єкцію відповідно до маси тіла пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Детальну покрокову інструкцію з приготування та введення лікарського засобу представлено в буклеті «Інструкції щодо застосування» (версія 1), що надається у комплекті упаковки. Нижче наведено огляд інструкцій з відновлення та введення лікарського засобу.

Відновлення

- Дістаньте набір з холодильника та зачекайте 15 хвилин, щоб попередньо наповнений(і) шприц(и) та лікарський засіб досягли кімнатної температури перед початком приготування.
- Перевірте флакон, щоб переконатися, що термін придатності лікарського засобу не закінчився. Порошок має бути від білого до майже білого кольору і може мати вигляд цілого або розламаного коржа.
- Зніміть кришку з флакона з порошком і протріть гумову пробку спиртовою серветкою.
- Приєднайте адаптер для флакона до флакона.
- Візуально перевірте попередньо наповнений шприц на наявність пошкоджень або витоків, а також стерильну воду всередині, щоб переконатися у відсутності видимих часток.
- Відламайте ковпачок з попередньо наповненого шприца та приєднайте шприц до адаптера для флакона.
- Введіть весь об'єм стерильної води з приєднаного шприца у флакон з порошком:
- Попередньо наповнений шприц у комплекті з флаконом по 45 мг містить 1,0 мл стерильної води.
- Попередньо наповнений шприц у комплекті з флаконом по 60 мг містить 1,3 мл стерильної води.

Після відновлення лікарського засобу з флакона, що містить 45 мг сотатерцепту, можна отримати 0,9 мл лікарського засобу, а з флакона, що містить 60 мг сотатерцепту, можна отримати 1,2 мл лікарського засобу. Кінцева концентрація після відновлення становить 50 мг/мл.

- Обережно обертайте флакон, щоб відновити лікарський засіб. Не струшуйте і не збовтуйте.
- Дайте флакону постояти до 3 хвилин, щоб зникли бульбашки.
- Візуально перевірте відновлений розчин. При правильному перемішуванні відновлений розчин повинен бути від прозорого до напівпрозорого та від безбарвного до злегка коричнево-жовтого кольору, не повинен містити згустків або порошку.
- Відкрутіть шприц від адаптера для флакона і викиньте спорожнілий шприц.
- Якщо призначено набір з 2 флаконів, повторіть всі кроки, описані в цьому підрозділі, щоб підготувати другий флакон.
- Застосуйте відновлений розчин якомога швидше, але не пізніше ніж через 4 години після відновлення.

Підготовка дозувального шприца

- Перед тим як підготувати дозувальний шприц, візуально перевірте відновлений розчин. Відновлений розчин повинен бути від прозорого до напівпрозорого та від безбарвного до злегка коричнево-жовтого кольору, не повинен містити згустків або порошку.
- Протріть адаптер для флакона спиртовою серветкою.
- Дістаньте дозувальний шприц з упаковки та приєднайте шприц до адаптера для флакона.

- Переверніть шприц з флаконом догори дном і наберіть відповідний об'єм для ін'єкції залежно від маси тіла пацієнта.
  - Якщо призначена доза передбачає використання двох флаконів лікарського засобу, наберіть увесь вміст першого флакона і повільно перенесіть увесь вміст у другий флакон, щоб забезпечити точність дозування.
  - Переверніть шприц з флаконом догори дном і наберіть необхідну кількість лікарського засобу.
- За необхідності натисніть на поршень, щоб видалити надлишок лікарського засобу або повітря зі шприца.
- Вийміть шприц з адаптера для флакона та приєднайте голку.

Введення

Лікарський засіб Вінревейр слід вводити у вигляді одноразової підшкірної ін'єкції.

- Виберіть місце ін'єкції на животі (щонайменше 5 см від пупка), верхній частині стегна або плеча та протріть його спиртовою серветкою. Для кожної ін'єкції обирайте нове місце, яке не має шрамів, болючості або синців.
  - Якщо ін'єкцію здійснює пацієнт або особа, яка за ним доглядає, навчіть їх робити ін'єкції лише у живіт або верхню частину стегна (див. буклет «Інструкції щодо застосування» (версія 1)).
- Виконайте підшкірну ін'єкцію.
- Викиньте спорожнілий шприц. Не використовуйте шприц повторно.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Інструкції щодо відстеження біологічних лікарських засобів див. у розділі «Особливості застосування».

Діти

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Вінревейр дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

Передозування

У фазі 1 дослідження за участю здорових добровольців у одного з учасників дослідження, який отримував дозу сотатерцепту 1 мг/кг, спостерігалося підвищення рівня Hgb, пов'язане з симптоматичною гіпертензією, що покращилося після процедури флеботомії.

У разі передозування лікарського засобу у пацієнта з ЛАГ слід ретельно контролювати рівень підвищення рівня Hgb та артеріального тиску, а також надавати відповідну підтримуючу терапію (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). Сотатерцепт не виводиться за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції

Коротка характеристика профілю безпеки

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як головний біль (24,5 %), епістаксис (22,1 %), телеангіектазія (16,6 %), діарея (15,3 %), запаморочення (14,7 %), висип (12,3 %) та тромбоцитопенія (10,4 %).

Найчастіше повідомлялося про такі серйозні побічні реакції, як тромбоцитопенія (< 1 %) та епістаксис (< 1 %).

Найчастішими побічними реакціями, які призводили до припинення лікування, були епістаксис та телеангіектазія.

Таблиця побічних реакцій

Безпеку застосування сотатерцепту оцінювали в опорному плацебо-контрольованому дослідженні STELLAR за участю 163 пацієнтів з ЛАГ, які отримували сотатерцепт (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»). Середня тривалість лікування сотатерцептом становила 313 днів.

Побічні реакції, про які повідомлялося при застосуванні сотатерцепту, наведені в таблиці 4 за класами систем органів згідно з MedDRA та частотою. Частота визначена як дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1 000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1 000) та дуже рідко (< 1/10 000).

Таблиця 4

Побічні реакції

Класи систем органів	**Частота**	**Побічні реакції**
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Тромбоцитопенія[1,2] Підвищення гемоглобіну[1]
Порушення з боку нервової системи	Дуже часто	Запаморочення Головний біль
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Дуже часто	Епістаксис
Порушення з боку травної системи	Дуже часто	Діарея
	Часто	Кровоточивість ясен
Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини	Дуже часто	Телеангіектазія[1] Висип
	Часто	Еритема
Загальні порушення та реакції у місці введення	Часто	Свербіж у місці ін'єкції
Лабораторні дослідження	Часто	Підвищення артеріального тиску[1,3]

[1] Див. опис окремих побічних реакцій.

[2] Включає тромбоцитопенію та зниження кількості тромбоцитів.

[3] Включає артеріальну гіпертензію, підвищення діастолічного артеріального тиску та підвищення артеріального тиску.

Опис окремих побічних реакцій

Підвищення рівня гемоглобіну

У дослідженні STELLAR побічні реакції, пов'язані з підвищенням рівня Hgb (підвищення гемоглобіну та поліцитемія), були зареєстровані у 8,6 % пацієнтів, які отримували сотатерцепт. За даними лабораторних досліджень помірне підвищення рівня Hgb (> 1,24 ммоль/л (2 г/дл) вище верхньої межі норми) спостерігалося у 15,3 % пацієнтів, які отримували сотатерцепт. Підвищення рівня Hgb контролювали шляхом коригування дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Тромбоцитопенія

Про тромбоцитопенію (тромбоцитопенія та зниження кількості тромбоцитів) повідомлялося у 10,4 % пацієнтів, які отримували сотатерцепт. Значне зниження кількості тромбоцитів < 50 × 10^9/л спостерігалося у 2,5 % пацієнтів, які отримували сотатерцепт. Про тромбоцитопенію частіше повідомлялося у пацієнтів, які також отримували інфузію простацикліну (21,5 %), порівняно з пацієнтами, які не отримували інфузії простацикліну (3,1 %). Тромбоцитопенію лікували шляхом коригування дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Телеангіектазія

Телеангіектазія спостерігалася у 16,6 % пацієнтів, які отримували сотатерцепт. Середній час до її виникнення становив 18,6 тижня. Припинення лікування у зв'язку з телеангіектазією становило 1 % у групі сотатерцепту.

Підвищення артеріального тиску

Про підвищення артеріального тиску повідомлялося у 4,3 % пацієнтів, які отримували сотатерцепт. У пацієнтів, які отримували сотатерцепт, середній систолічний артеріальний тиск збільшився порівняно з початковим рівнем на 2,2 мм рт. ст., а діастолічний артеріальний тиск збільшився на 4,9 мм рт. ст. через 24 тижні.

Пацієнти літнього віку

За винятком кровотеч (збірна група побічних реакцій, що становлять клінічний інтерес), не було відмінностей у безпеці між підгрупами пацієнтів віком < 65 років та ≥ 65 років. Кровотечі частіше виникали у старшій підгрупі пацієнтів, які приймали сотатерцепт (52 % проти 31,9 % у пацієнтів віком < 65 років); однак не було помітного дисбалансу між віковими категоріями щодо будь-якого конкретного явища кровотечі. Серйозні кровотечі виникали у 3,6 % пацієнтів віком < 65 років та у 8,0 % пацієнтів віком ≥ 65 років, які отримували сотатерцепт.

Довгострокові дані з безпеки

Довгострокові дані з безпеки доступні з об'єднаних клінічних досліджень фази 2 та 3 (n = 431). Середня тривалість експозиції становила 657 днів. Профіль безпеки загалом був подібним до того, що спостерігався в опорному дослідженні STELLAR.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Важливо звітувати про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу й надалі контролювати співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності

Нерозкритий флакон

3 роки.

Після відновлення

Біохімічна та біофізична стабільність при застосуванні лікарського засобу була продемонстрована протягом 4 годин при температурі 30 °С.

З мікробіологічної точки зору лікарський засіб слід використати негайно або не пізніше, ніж через 4 години після відновлення.

Якщо лікарський засіб не було використано негайно, відповідальність за час та умови зберігання перед застосуванням несе користувач.

Умови зберігання

Зберігати в холодильнику (2–8 °С). Не заморожувати.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Умови зберігання після відновлення лікарського засобу див. у розділі «Термін придатності».

Несумісність

Цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім тих, що зазначені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка

Порошок та розчинник для приготування розчину для ін'єкцій, по 45 мг:

Флакон зі скла типу I, закупорений пробкою та алюмінієвою обкаткою з ковпачком лаймового кольору, що містить 45 мг сотатерцепту.

Попередньо наповнений шприц з 1,0 мл розчинника.

Порошок та розчинник для приготування розчину для ін'єкцій, по 60 мг:

Флакон зі скла типу I, закупорений пробкою та алюмінієвою обкаткою з ковпачком бордового кольору, що містить 60 мг сотатерцепту.

Попередньо наповнений шприц з 1,3 мл розчинника.

Лікарський засіб Вінревейр, порошок та розчинник для приготування розчину для ін'єкцій, випускається у наступних розмірах упаковки:

- Набір, що містить 1 флакон з порошком по 45 мг, 1 попередньо наповнений шприц з розчинником по 1,0 мл, 1 дозувальний шприц з поділками по 0,1 мл, 1 адаптер для флакона

(13 мм), 1 голку для ін'єкцій та 4 спиртові серветки у картонній коробці разом з інструкцією для медичного застосування та буклетом «Інструкції щодо застосування».
- Набір, що містить 2 флакони з порошком по 45 мг, 2 попередньо наповнені шприци з розчинником по 1,0 мл, 1 дозувальний шприц з поділками по 0,1 мл, 2 адаптери для флаконів (13 мм), 1 голку для ін'єкцій та 8 спиртових серветок у картонній коробці разом з інструкцією для медичного застосування та буклетом «Інструкції щодо застосування».
- Набір, що містить 1 флакон з порошком по 60 мг, 1 попередньо наповнений шприц з розчинником по 1,3 мл, 1 дозувальний шприц з поділками по 0,1 мл, 1 адаптер для флакона (13 мм), 1 голку для ін'єкцій та 4 спиртові серветки у картонній коробці разом з інструкцією для медичного застосування та буклетом «Інструкції щодо застосування».
- Набір, що містить 2 флакони з порошком по 60 мг, 2 попередньо наповнені шприци з розчинником по 1,3 мл, 1 дозувальний шприц з поділками по 0,1 мл, 2 адаптери для флаконів (13 мм), 1 голку для ін'єкцій та 8 спиртових серветок у картонній коробці разом з інструкцією для медичного застосування та буклетом «Інструкції щодо застосування».

Категорія відпуску
За рецептом.

Виробник
Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди/
Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності
Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди/
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands.

Дата останнього перегляду 13.10.2026