エアウィン皮下注用 **45mg**
エアウィン皮下注用 **60mg**
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD 株式会社

目次

図一覧
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯
1.5.1　起原又は発見の経緯
1.5.2　開発の経緯
1.5.2.1　品質・安定性試験の経緯
1.5.2.2　非臨床試験の経緯
1.5.2.3　臨床試験の経緯

図一覧

図 1.5-1　　開発の経緯図

略号及び用語の定義

略号	定義	
6MWD	6-minute walk distance	6分間歩行距離
ACE-011 MK-7962	Sotatercept	－
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
FC	Functional class	機能分類
IPAH/HPAH	Idiopathic pulmonary arterial hypertension /Heritable pulmonary arterial hypertension	特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
QoL	Quality of life	－
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

当該内容については、[2.5.1 項]参照。ここでは、MK-7962（別名：Sotatercept、ACE-011）の小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者を対象とした開発計画について示す。

小児において MK-7962を開発することの意義

本邦における小児肺高血圧症の疫学情報は少ないものの、小児期原発性肺高血圧症［現在の特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症（IPAH/HPAH）］の全国調査では、年間の発症頻度はおおよそ1人/100万人で、成人を含む IPAH/HPAH 患者の約25%を小児が占めていると推定される[5.4: 501]。日本を含む19ヵ国31施設における18歳未満の小児肺高血圧症の疫学研究（TOPP Registry）では、原因別では IPAH/HPAH（57%）及び先天性心疾患に伴う肺高血圧症（36%）が大半を占めている[5.4: 505]。また、遺伝子変異陽性の PAH 症例は、陰性の症例にくらべて発症年齢が若く、血行動態が重症で、予後も悪いことが報告されている[5.4: 501]。

小児における診断方法は成人とほぼ同様であり、治療についても成人の治療アルゴリズムに準拠する[5.4: 501]。すなわち、小児 PAH においても肺血管拡張薬による治療が推奨されており、本邦においても、エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタン及びアンブリセンタン、ホスホジエステラーゼ5阻害薬のシルデナフィル、並びにプロスタサイクリンではエポプロステノールが小児 PAH に対する適応を有する。一方で、本邦で小児適応が得られていない薬剤も、各薬剤の特性や小児領域での国内外の知見を参考に日常診療で使用されている。これらの薬物療法が小児 PAH の予後改善に大きく寄与しているものの、成人患者と同様に、既存の治療では不十分な小児患者が存在する。

MK-7962は、既存の肺血管拡張作用による PAH 治療薬とは異なる機序を有し、疾患の根本原因に作用する治療薬として、既存治療に上乗せ投与することにより、これらの小児 PAH 患者におけるアンメットメディカルニーズを満たす薬剤であると期待される。小児期の PAH 患者、特に IPAH/HPAH 患者では、成人患者と比較して、肺動脈圧や肺／体血圧比が高いことや、過度な運動に伴って酸素の需要と供給のバランスが破綻し、著しい呼吸困難や失神を来しやすいという特徴を有する。小児においては、高い肺動脈圧を呈する割に心拍出量が保たれ治療反応性が比較的良好であるといわれている。しかしながら、既存の PAH 治療薬により十分な治療効果が得られない場合や、心拍出量が保たれているが故の肺血管拡張薬（特にプロスタサイクリン）による副作用のリスクがあること[5.4: 506]、患者本人だけでなく、保護者・介護者の疾患のための負担などを考慮すると、小児期においても、MK-7962のように、現状の治療と併用することが可能で、症状や予後の改善を期待できる薬剤の開発は、臨床的に重要な意義があると考える。

小児開発計画の概要

MK-7962の小児開発は、1歳以上18歳未満の PAH 患者を対象として検討されている。成人と小児の PAH では、病因の分布に若干の差があるものの、基礎となる疾患の生物学的及び遺伝学的特性は同様であり、診断や PAH の症状に対する治療方針においても大きな違いがない。MK-7962のような高分子製剤は小児と成人で同一の作用を示すと予測されることも踏まえると、成人 PAH 患者で観察された有効性と同等の有効性が小児集団でも得られる、すなわち、成人 PAH の臨床試験で得られた結果と同様、現在 PAH の治療を実施中の小児に対して、MK-7962を上乗せ投与することによるベネフィットが期待される。また、MK-7962の薬物動態に影響を及ぼす因子は体重であり、成人においても体重に基づいた投与を行う。MK-7962は融合蛋白質であり、肝薬物代謝酵素の影響を受けず、腎排泄されないことから、一般に小児の薬物動態の検討で考慮される臓器の成熟過程は MK-7962の薬物動態に影響しないと考えられる。[redacted]臨床試験では安全性について慎重に評価し、小児に適切な用法及び用量、用量調整ガイダンスの検討を行う。

対象となる小児の年齢（1歳以上18歳未満）は、この年齢における MK-7962投与のベネフィット・リスク評価に基づいている。1歳未満の乳児は、次の理由から、対象年齢より除外することとした：1）PAH の確定診断がついていない場合が多い（新生児遷延性肺高血圧症と鑑別できない）、2）小児 PAH の原因が先天性心疾患である場合、複雑性先天性心疾患の治療の向上により、生後1年間は、主に外科的治療及び支持療法を行う。

現在、小児における開発は欧州の小児開発計画に基づき、先行して非盲検非対照の海外第Ⅱ相試験［008試験（別名：MOONBEAM 試験）］が実施されている。本試験では、MK-7962の薬物動態及び安全性（有害事象及びヘモグロビン値及び血小板数を含む臨床検査値の変動）の評価を主要評価項目とする。PAH は希少疾病であることに加え、小児の患者数はさらに限定されること、右心カテーテル検査などの侵襲性の高い検査の実施は小児被験者に対する負担が大きくリスクも高いこと、上述のとおり成人での臨床試験成績を小児へ外挿できると考えられることより、有効性については、副次評価項目として心エコー、QoL 評価、NT-proBNP 及び WHO FC を全被験者で評価し、さらに6歳以上の被験者においては6分間歩行距離（6MWD）及び心臓 MRI の評価を行うこととした。評価期間は主要投与期を24週時とし、その後主要投与期完了後6年間まで継続可能（小児適応の承認まで対応）としている。[redacted]

なお、本試験では、年齢層毎に4つのコホート（コホート1：12歳以上18歳未満、コホート2：6歳以上12歳未満、コホート3：2歳以上6歳未満、コホート4：1歳以上2歳未満）を設定した。[redacted]、データモニタリング委員会（DMC）の推奨を確認の上、当該コホートの用法及び用量の適切性と次のコホートへの移行を段階的に判断し、安全性に配慮しながら実施している。また[redacted]

[redacted]も検討中である。

[redacted]

1.5.2　開発の経緯

本申請に係る開発の経緯図を[図 1.5-1]に示す。

1.5.2.1　品質・安定性試験の経緯

原薬の規格及び試験方法の設定については、[2.3.S.4.5 項]参照。また、原薬の安定性試験成績については、[2.3.S.7.3 項]参照。

製剤の規格及び試験方法の設定については、[2.3.P.5.6 項]参照。また、製剤の安定性試験成績については、[2.3.P.8.3 項]参照。

1.5.2.2　非臨床試験の経緯

当該内容については、[2.4.1 項]参照。

1.5.2.3　臨床試験の経緯

当該内容については、[2.5.1.4 項]参照。

図 1.5-1 開発の経緯図

試験項目		内容
安定性試験	原薬	長期保存試験 （-80°C [redacted]）
		加速試験 （-20°C/5°C/ [redacted]）
	製剤	長期保存試験 （5°C/ [redacted]）
		加速試験 （25°C/60%RH）
薬理試験		効力を裏付ける試験
		副次的薬理試験
		安全性薬理試験
薬物動態試験		吸収・分布
毒性試験		反復投与毒性試験
		生殖発生毒性試験
臨床試験 （評価資料）	第Ⅰ相	国内第Ⅰ相試験 （019試験）
	第Ⅱ相	海外第Ⅱ相試験 （001試験）
		海外第Ⅱ相試験 （002試験）
	第Ⅲ相	海外第Ⅲ相試験 （003試験）
		国内第Ⅲ相試験 （020試験）

[redacted]

C Confidential

図 1.5-1 開発の経緯図（続き）

試験項目		内容
臨床試験 （参考資料）	第Ⅰ相	海外第Ⅰ相試験 （009試験、010試験）
	第Ⅱ相	海外第Ⅱ相試験 （011試験、012試験、013試験、014試験、015試験、016試験、017試験、018試験）
	第Ⅲ相	海外第Ⅲ相試験 （004試験）

[redacted]

Confidential

目次

表一覧
1.6　外国における使用状況等に関する資料
1.6.1　外国における使用状況等
1.6.2　外国の添付文書
1.6.2.1　外国の添付文書の概要（和訳）
1.6.2.1.1　米国添付文書の概要（和訳）
1.6.2.1.2　欧州添付文書の概要（和訳）

表一覧

表 1.6-1　　外国における本剤の使用状況

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　　外国における使用状況等

2025年2月現在、本剤は米国及び欧州を含む41の国又は地域で承認されている。外国における本剤の使用状況は[表 1.6-1]のとおり。

表 1.6-1 外国における本剤の使用状況

本剤が最初に承認された年月	2024年3月（米国、肺動脈性肺高血圧症）
本剤の欧米等6ヵ国（米・英・独・仏・加・豪）の承認状況	全ての国で承認取得済み。

1.6.2　外国の添付文書

1.6.2.1　外国の添付文書の概要（和訳）

1.6.2.1.1　米国添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

WINREVAIR™／Merck Sharp & Dohme LLC

剤型・含量

- 注射用：外観は白色～灰白色の凍結乾燥塊又は粉末で、単回投与用バイアル1バイアル中に45 mg を含有する。
- 注射用：外観は白色～灰白色の凍結乾燥塊又は粉末で、単回投与用バイアル1バイアル中に60 mg を含有する。

効能・効果

本剤は肺動脈性肺高血圧症（PAH、世界保健機関［WHO］Group 1）の成人における運動耐容能の向上、WHO 機能分類（FC）の改善、及び臨床的悪化イベントのリスク抑制を目的とした治療を適応とする。

用法・用量

1.　推奨開始用量

本剤は患者の体重に応じて3週間に1回皮下投与する。本剤の開始用量は0.3 mg/kg とする。

本剤の初回投与前にヘモグロビン値及び血小板数を測定する。血小板数が50,000/mm^3未満（50×10^9/L 未満）の場合は治療を開始しないこと *［用法・用量 3を参照］*。

開始用量の投与量は、患者の体重に基づき以下のように算出する：

投与量（mL）＝（体重（kg）×0.3 mg/kg）／（50 mg/mL）

投与量は四捨五入して小数第1位まで求める。

例：（70 kg×0.3 mg/kg）÷50 mg/mL＝0.42 mL のため、四捨五入して0.4 mL とする。

表1を参照し、開始用量の投与量の算出値に応じて適切なキットを選択する。

表 1：用量 0.3 mg/kg で投与する場合の投与量に応じたキットの種類

投与量（mL）	キットの種類
0.2～0.9	45 mg キット（45 mg バイアル1本入り）
1～1.1	60 mg キット（60 mg バイアル1本入り）

2.　推奨目標用量

ヘモグロビン値及び血小板数が許容可能な範囲にあることを確認後、目標用量である0.7 mg/kgに増量する。用量調節が必要な場合を除き、0.7 mg/kg を3週間ごとに継続投与する*［用法・用量3を参照］*。

目標用量の投与量は、患者の体重に基づき以下のように算出する：

投与量（mL）＝（体重（kg）×0.7 mg/kg）／（50 mg/mL）

投与量は四捨五入して小数第1位まで求める。

例：（70 kg×0.7 mg/kg）÷50 mg/mL＝0.98 mL のため、四捨五入して1 mL とする。

表2を参照し、目標用量の投与量の算出値に応じて適切なキットを選択する。

表 2：用量 0.7 mg/kg で投与する場合の投与量に応じたキットの種類

投与量（mL）	キットの種類
0.4～0.9	45 mg キット（45 mg バイアル1本入り）
1～1.2	60 mg キット（60 mg バイアル1本入り）
1.3～1.8	90 mg キット（45 mg バイアル2本入り）
1.9～2.4	120 mg キット（60 mg バイアル2本入り）

投与忘れ、過量投与、及び過少量投与

本剤の投与を忘れた場合、できるだけ早く投与する。投与予定日から3日以内に本剤を投与しなかった場合は、スケジュールを調整して3週間の投与間隔を維持する。過量投与の場合は赤血球増加症のモニタリングを行う*［過量投与を参照］*。

3.　ヘモグロビン増加又は血小板数減少による用量調節

初回から5回目までの投与では各投与前にヘモグロビン値及び血小板数を測定し、これらの値が不安定な場合は6回目以降の投与前にも測定する。その後は定期的にヘモグロビン値及び血小板数のモニタリングを行う*［警告及び使用上の注意 1、2を参照］*。

次のいずれかが生じた場合、投与を3週間以上延期すること。

- ヘモグロビン値が前回投与前から2.0 g/dL を超えて増加し、ULN を上回った場合。
- ヘモグロビン値がベースラインから4.0 g/dL を超えて増加した場合。
- ヘモグロビン値が ULN を2.0 g/dL を超えて上回った場合。
- 血小板数が50,000/mm^3未満（50×10^9/L 未満）に低下した場合。

投与を再開する前にヘモグロビン値及び血小板数を再度測定する。9週間を超えて投与を延期した場合、0.3 mg/kg で投与を再開し、ヘモグロビン値及び血小板数が許容可能な範囲にあることを確認後、0.7 mg/kg に増量する。

4.　調製及び投与

投与の際はヘモグロビン値及び血小板数をモニタリングする*［用法・用量 3、警告及び使用上の注意 1、2を参照］*。

本剤は医療従事者の指導の下での使用を意図した薬剤である。患者及び介護者は、適切と判断され、本剤の溶解、調製、測定、及び注射の方法について医療従事者による研修及びフォローアップを受けた場合、本剤を投与してもよい。

特に用量を変更した場合や患者が異なるキットを必要とした場合、投与後の来院時に患者及び／又は介護者が本剤の調製及び投与を正しく実施できていることを確認する*［警告及び使用上の注意 1を参照］*。

本剤の適切な調製及び投与に関する詳しい説明は使用説明書（IFU）を参照のこと。

適切な製品キットの選択

患者の体重に応じて凍結乾燥製品の45 mg バイアル2本又は60 mg バイアル2本の使用が必要な場合、1バイアルキットを2キットではなく、2バイアルキットを1キット使用する。2バイアルキットの説明書には2本のバイアルの中身を混合して使用するよう記載されている。これにより適切な用量を測定することができ、2回以上の注射が不要となる。

溶解手順の説明

- 注射キットを冷蔵庫から取り出して15分間静置し、調製前にプレフィルドシリンジ及び薬剤を室温に戻す。
- バイアルアダプタをバイアルに取り付ける。
- プレフィルドシリンジに損傷や漏れがなく、滅菌注射用水の内部に目視可能な粒子がないことを目視で確認する。
- プレフィルドシリンジのキャップを外し、シリンジをバイアルアダプタに取り付ける。
- 滅菌注射用水の全量を、取り付けたシリンジから凍結乾燥粉末の入ったバイアルに注入する。これにより最終濃度は50 mg/mL となる。
- バイアルを穏やかに回し、薬剤を溶解する。振盪したり激しく撹拌したりしないこと。
- 気泡が消えるまでバイアルを最長3分間静置する。
- 注射用製剤は、薬液及び容器が目視可能な状態であれば、投与前に粒子や変色がないことを目視で確認すること。
- 適切に混合した場合、本剤は澄明～乳白色で、無色～微黄褐色であり、凝集及び粉末を含まない。
- バイアル2本を使用するよう処方された場合、本項の手順を繰り返して2本目のバイアルを

調製する。

- 調製後の薬液はできるだけ早く使用し、調製後4時間を超えないこと。未使用の調製後の薬液は廃棄すること。

シリンジの準備

- シリンジ及びバイアルを逆さにし、患者の体重に応じた適切な投与量を抜き取る。
  - バイアル2本の使用が必要な投与量である場合、1本目のバイアル内の全量を抜き取り、2本目のバイアルに全量をゆっくりと移す。
  - シリンジ及びバイアルを逆さにし、必要量の薬液を抜き取る。
  - 必要に応じて余分な薬液を廃棄する。
- 必要に応じてシリンジ内の余分な空気を除去する。

投与手順の説明

本剤は皮下注射用製剤である。

- 腹部（臍から2インチ以上離れた位置）、大腿上部、又は上腕から注射部位を選択し、アルコール綿で拭く。注射部位は毎回変えて、傷跡、圧痛、打撲のない位置を選択する。
  - 患者又は介護者が投与する場合は、腹部及び大腿上部のみを使用する（IFU を参照）。
- 皮下注射を行う。

禁忌

なし

警告及び使用上の注意

1.　赤血球増加症

本剤によりヘモグロビン値が増加する可能性がある。重度の赤血球増加症により血栓塞栓性事象及び過粘稠度症候群のリスクが増大する可能性がある。臨床試験では、本剤を投与した患者の15%で中等度のヘモグロビン値上昇（ULN より2 g/dL 超の上昇）が発現したが、ULN より4 g/dL 以上の上昇は認められなかった。ヘモグロビン値のモニタリングを、初回から5回目までの投与前、又は値が不安定な場合は6回目以降の投与前、及びその後は定期的に行い、用量調節が必要か否かを判断する。*[用法・用量 3、有害事象 1を参照]*。

2.　重度の血小板減少症

本剤により血小板数が減少する可能性がある。重度の血小板減少症により出血リスクが増大する可能性がある。臨床試験では、本剤を投与した患者の3%で重度の血小板減少症（血小板数

50,000/mm^{3}未満［50×10^9/L 未満］）が発現した。プロスタサイクリンの併用投与を受けている患者では血小板減少症の発現頻度が高かった。

血小板数が50,000/mm^{3}未満の場合、投与を開始しないこと *［用法・用量 3を参照］*。

血小板数のモニタリングを、初回から5回目までの投与前、又は値が不安定な場合は6回目以降の投与前、及びその後は定期的に行い、用量調節が必要か否かを判断する。*［用法・用量 3、有害事象 1を参照］*。

3.　重篤な出血

臨床試験では、本剤を投与した患者の4%及びプラセボを投与した患者の1%で重篤な出血（例：消化管出血、頭蓋内出血）が報告された。重篤な出血が生じた患者は、プロスタサイクリンによる基礎療法及び／又は抗血栓薬を併用している、あるいは血小板数低値である傾向が強かった。患者に出血の徴候及び症状を説明すること。出血が生じた場合は適切に評価及び治療する。患者に重篤な出血がみられる場合は本剤を投与しないこと *［警告及び使用上の注意 2、有害事象 1を参照］*。

4.　胚・胎児毒性

動物を用いた生殖発生毒性試験の結果に基づき、本剤は妊娠中の女性への投与により胎児に害を及ぼす可能性がある。動物を用いた生殖発生毒性試験で妊娠ラット及び妊娠ウサギの器官形成期に本剤を投与したところ、最大推奨臨床用量（MRHD）での曝露量のそれぞれ4倍及び0.6倍［曲線下面積（AUC）に基づく］の曝露量で、胚胎児死亡率の上昇、成長への影響、構造変異などの発生学的に有害な所見が認められた。妊娠中の女性患者に胎児へのリスクの可能性を説明すること。妊娠可能な女性患者に本剤投与中及び最終投与後少なくとも4ヵ月間は効果的な避妊方法を使用するよう説明すること *［特殊集団への投与 1、3を参照］*。

5.　生殖能力の低下

動物試験の結果に基づき、本剤により女性及び男性の生殖能力が低下する可能性がある。患者に生殖能力への影響の可能性を説明すること *［特殊集団への投与 3を参照］*。

有害事象

以下の臨床的に重要な副作用は、添付文書の別の項に記載している。

- 赤血球増加症 *［警告及び使用上の注意 1を参照］*
- 重度の血小板減少症 *［警告及び使用上の注意 2を参照］*
- 重篤な出血 *［警告及び使用上の注意 3を参照］*

- 胚・胎児毒性*［警告及び使用上の注意 4を参照］*
- 生殖能力の低下*［警告及び使用上の注意 5を参照］*

1.　臨床試験における経験

臨床試験は非常に多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率は、別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、実際の発現率を反映していない場合がある。

以下のデータは、STELLAR 試験における本剤の投与により得られた結果を反映している。患者（n=323）を基礎となる標準治療との併用で本剤又はプラセボを投与する群に1:1の比で無作為に割り付けた。患者は開始用量0.3 mg/kg で皮下投与を受け、その後は目標用量である0.7 mg/kg に増量し、3週間に1回の投与を24週間継続した。24週間の主要治療期間を完了した後、患者は無作為割付けされた投与群を維持して長期二重盲検（LTDB）治療期間に移行し、すべての患者が主要治療期間を完了するまで継続した。治療期間の中央値はプラセボ投与群で273日、本剤投与群で313日であった。

STELLAR 試験で最も高頻度に発現した副作用（本剤投与群で発現率が10%以上かつプラセボ投与群より5%以上高い副作用）を表3に示す。

表 3：STELLAR 試験で本剤の投与を受けた患者における発現率が 10%以上かつプラセボ投与群より 5%以上高い副作用*

副作用	プラセボ投与群 N＝160	本剤投与群 N＝163
頭痛	28 (17.5)	40 (24.5)
鼻出血	3 (1.9)	36 (22.1)
発疹	13 (8.1)	33 (20.2)
毛細血管拡張症	7 (4.4)	27 (16.6)
下痢	16 (10.0)	25 (15.3)
浮動性めまい	10 (6.2)	24 (14.7)
紅斑	5 (3.1)	22 (13.5)

* STELLAR 試験の二重盲検プラセボ対照期間＋長期二重盲検期間

<u>ヘモグロビン増加</u>

ヘモグロビン増加は、投与延期（10%）、減量（6%）、又はその両方（5%）により管理した。ヘモグロビン値の正常値から正常値を上回る値への上昇は、本剤の投与を受けた患者87例（53%）及びプラセボの投与を受けた患者23例（14%）で発現した。

<u>血小板減少症</u>

血小板の減少は、投与延期（2%）、減量（2%）、又はその両方（2%）により管理した。血小板数

の正常値から正常値を下回る値への低下は、本剤の投与を受けた患者40例（25%）及びプラセボの投与を受けた患者26例（16%）で発現した。

毛細血管拡張症

本剤の投与を受けて毛細血管拡張症を発現した患者における発現までの期間の中央値は47.1週間であった。

血圧上昇

本剤を投与した患者では、ベースラインから24週間で平均収縮期／拡張期血圧が2.2／4.9 mmHg上昇した。プラセボを投与した患者では、平均血圧のベースラインからの変化は-1.6／-0.6 mmHgであった。

投与中止

副作用による投与中止の発現率は、本剤投与群で4%、プラセボ投与群で7%であった。投与中止に至った特定の副作用のうち、発現率が1%を超え、本剤投与群の方が高い発現率を示した副作用はなかった。

非対照試験の長期安全性データ

PULSAR 試験の長期非対照延長期間における安全性プロファイルは、STELLAR 試験で認められたものと概ね同様であった。患者は本剤0.3 mg/kg 又は0.7 mg/kg の投与を受け（n=104）、平均曝露期間は151週間（最長218週間）であった。

特殊集団への投与

1.　妊娠

リスクの概要

動物を用いた生殖発生毒性試験の結果に基づき、本剤を妊娠中の女性に投与した場合、胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠中には肺動脈性肺高血圧症に関連する母体及び胎児へのリスクがある（*臨床的考察の項を参照*）。妊娠中の女性における本剤の使用に関するデータはなく、主要な先天性欠損症、流産、又は母体及び胎児の有害な転帰に関する薬剤関連リスクの知見は得られていない。

動物を用いた生殖発生毒性試験で妊娠ラット及び妊娠ウサギの器官形成期に本剤を投与したところ、最大推奨臨床用量（MRHD）での曝露量のそれぞれ4倍及び0.6倍［曲線下面積（AUC）に基づく］の曝露量で、胚胎児死亡率の上昇、成長への影響、構造変異などの発生学的に有害な所見

が認められた（*データの項を参照*）。妊娠中の女性患者に胎児への潜在的なリスクを説明すること*［特殊集団への投与 3を参照］*。

対象集団における主要な先天性欠損症及び流産の背景リスクは不明である。すべての妊娠は先天性欠損症、流産、又はその他の有害な転帰の背景リスクを伴う。米国の一般集団では、臨床的に認識された妊娠における主要な先天性欠損症の背景リスクは2%から4%、流産の背景リスクは15%から20%と推定される。

妊娠中又は授乳中の投与は Merck Sharp & Dohme, LLC の有害事象報告ライン（1-877-888-4231）に報告すること。

臨床的考察

疾患関連の母体及び／又は胚胎児リスク

肺動脈性肺高血圧症の患者では、妊娠中に自然流産、子宮内発育遅延、及び早産など、母体及び胎児の有病率及び死亡率が増加する。

データ

動物試験データ

胚・胎児発生に関する毒性試験において、器官形成期の妊娠動物にソタテルセプト-csrk を皮下投与した。ソタテルセプト-csrk をラットでは妊娠6及び13日目に用量5、15、又は50 mg/kg、ウサギでは妊娠7及び14日目に用量0.5、1.5、又は5 mg/kg で投与した。ラット及びウサギのいずれでも、生存胎児数及び胎児体重の減少、骨化遅延、吸収胚数及び着床後胚損失率の増加が認められた。ラット及びウサギにおけるこれらの作用は、最大推奨臨床用量（MRHD）での曝露量のそれぞれ約4倍及び0.6倍の曝露量［曲線下面積（AUC）に基づく］で認められた。ラットにおいてのみ、ヒトにおける MRHD の15倍の曝露量で骨格変異（過剰肋骨数の増加及び胸椎又は腰椎数の変化）が発現した。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、ソタテルセプト-csrk を妊娠6及び13日目に1.5及び5 mg/kg の用量で、若しくは授乳1、8、及び15日目に1.5、5、又は10 mg/kg の用量で皮下投与した。MRHD の2倍までの推定曝露量において、妊娠中に投与を受けた母動物の第1世代（F1）胎児に有害な影響はみられなかった。授乳中に投与を受けた母動物のF1胎児では、MRHD の2倍以上の推定曝露量（AUC に基づく）において、児の体重減少が性成熟の遅延と関連していた。

2.　授乳

リスクの概要

ヒト母乳中のソタテルセプト-csrk の有無、授乳中の乳児への影響、又は乳汁分泌への影響に関

するデータはない。授乳中の子に重篤な副作用が生じる可能性があるため、本剤の投与中及び最終投与後4ヵ月間の授乳は推奨されないことを患者に説明すること。

3.　生殖能を有する女性及び男性

本剤は妊娠中の女性への投与により胎児に害を及ぼす可能性がある*［特殊集団への投与 1を参照］*。

妊娠検査

妊娠可能な女性では本剤の投与開始前に妊娠検査の実施が推奨される。

避妊

女性

妊娠可能な女性患者に対し、本剤の投与中及び投与を中止する場合は最終投与後少なくとも4ヵ月間、効果的な避妊方法を使用するよう説明すること*［特殊集団への投与 1を参照］*。

不妊

動物試験の結果に基づき、ソタテルセプト-csrk により女性及び男性の生殖能力が損なわれる可能性がある。雄ラットでは、生殖器官における有害な組織学的変化は投与13週間後に不可逆的であったが、機能的な生殖能力は回復を示した。

4.　小児における使用

18歳未満の患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

5.　高齢者における使用

PAH の臨床試験に参加した65歳以上の患者は計81例で、このうち52例（16%）が本剤の投与を受けた。65歳未満と65歳以上のサブグループ間で本剤の有効性に差はみられなかった。

出血事象（臨床的に注目すべき有害事象の集合体の1つ）を除き、65歳未満と65歳以上のサブグループ間で安全性に差はみられなかった。本剤を投与した高齢患者サブグループでは出血事象の発現頻度が高かったが、特定の出血事象のいずれについても年齢サブグループ間で偏りはみられなかった。

本剤の臨床試験に組み入れられた75歳以上の患者数が不十分であったため、反応が若年患者と異なるか否かは判断できなかった。

過量投与

健康被験者において、本剤の用量1 mg/kg での投与により高血圧に伴うヘモグロビン値の上昇が生じ、両事象とも瀉血療法により改善した。過量投与が生じた場合、ヘモグロビン値及び血圧の上昇を注意深くモニタリングし、適切な対症療法を行うこと。なお、本剤は透析で除去されない。

1.6.2.1.2　欧州添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

Winrevair 45 mg 注射用溶液の粉末及び溶解液／Merck Sharp & Dohme B.V.

Winrevair 60 mg 注射用溶液の粉末及び溶解液／Merck Sharp & Dohme B.V.

剤型・含量

注射用溶液（注射用粉末）の粉末及び溶解液

粉末：白色～灰白色の粉末

溶解液：無色澄明な注射用水

Winrevair 45 mg 注射用溶液の粉末及び溶解液

各バイアルはソタテルセプト45 mg を含有する。溶解後の薬液1 mL 中にソタテルセプト50 mg を含有する。

Winrevair 60 mg 注射用溶液の粉末及び溶解液

各バイアルはソタテルセプト60 mg を含有する。溶解後の薬液1 mL 中にソタテルセプト50 mg を含有する。

効能・効果

本剤は、WHO 機能分類（FC）II から III 度の肺動脈性肺高血圧症（PAH）の成人患者における運動耐容能の向上を目的として、他の PAH 治療薬と併用での治療を適応とする。

用法・用量

本剤の投与は、PAH の診断及び治療の経験を有する医師のみが開始及びモニタリングすること。

用量

本剤は患者の体重に応じて3週間に1回単回皮下投与する。

推奨開始用量

初回投与前にヘモグロビン（Hgb）値及び血小板数を測定する（警告及び使用上の注意を参照）。血小板数が一貫して50×10^9/L 未満の場合、治療開始は禁忌である（禁忌を参照）。

0.3 mg/kg の単回投与で治療を開始する（表1を参照）。

表 1：用量 0.3 mg/kg で投与する場合の投与量

患者の体重の範囲（kg）	投与量（mL）*	キットの種類
30.0～40.8	0.2	45 mg バイアル1本入りキット
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	60 mg バイアル1本入りキット
174.2～180.0	1.1	

*溶解後の薬液の濃度は50 mg/mL である。

推奨目標用量

開始用量0.3 mg/kg で単回投与した3週間後、ヘモグロビン値及び血小板数が許容可能な範囲にあることを確認してから、推奨目標用量である0.7 mg/kg に増量する（用法・用量*「ヘモグロビン増加又は血小板数減少による用量調節」*を参照）。用量調節が必要な場合を除き、0.7 mg/kg を3週間ごとに継続投与する。

表 2：用量 0.7 mg/kg で投与する場合の投与量

患者の体重範囲（kg）	投与量（mL）*	キットの種類
30.0～31.7	0.4	45 mg バイアル1本入りキット
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	60 mg バイアル1本入りキット
74.7～81.7	1.1	
81.8～88.9	1.2	
89.0～96.0	1.3	45 mg バイアル2本入りキット
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	60 mg バイアル2本入りキット
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以上	2.4	

*溶解後の薬液の濃度は50 mg/mL である。

ヘモグロビン増加又は血小板数減少による用量調節

初回から5回目までの投与ではヘモグロビン値及び血小板数をモニタリングし、これらの値が不

安定な場合は6回目以降の投与でもモニタリングする。その後は3～6ヵ月ごとにヘモグロビン値及び血小板数を確認し、必要に応じて用量調節を行う（警告及び使用上の注意、副作用を参照）。

次のいずれかが生じた場合、投与を3週間延期（すなわち投与1回分を延期）すること。

- ヘモグロビン値が前回投与時から1.24 mmol/L（2 g/dL）を超えて増加し、ULN を上回った場合。
- ヘモグロビン値がベースラインから2.48 mmol/L（4 g/dL）を超えて増加した場合。
- ヘモグロビン値が ULN を1.24 mmol/L（2 g/dL）を超えて上回った場合。
- 血小板数が50×10^9/L 未満に低下した場合。

投与を再開する前にヘモグロビン値及び血小板数を再度測定する。

9週間を超えて投与を延期した場合、0.3 mg/kg で投与を再開し、ヘモグロビン値及び血小板数が許容可能な範囲にあることを確認後、0.7 mg/kg に増量する。

血小板数が一貫して50×10^9/L 未満であるための投与延期が9週間を超えて続く場合、医師は治療を再開する前に患者のベネフィット／リスクを再評価すること。

投与忘れ

本剤の投与を忘れた場合、できるだけ早く投与する。投与予定日から3日以内に本剤を投与しなかった場合は、スケジュールを調整して3週間の投与間隔を維持する。

高齢者

65歳以上の高齢患者における用量調節の必要はない。

腎機能障害

腎機能障害に基づく用量調節の必要はない。重度腎機能障害（推定糸球体濾過率［eGFR］30 mL/min/1.73 m^2未満）を有する PAH 患者における本剤の試験は実施されていない。

肝機能障害

肝機能障害（Child-Pugh 分類 A から C）に基づく用量調節の必要はない。肝機能障害のある患者における本剤の試験は実施されていない。

小児集団

18歳未満の小児及び青年期の患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータは得られていない。

投与方法

本剤は単回投与用製剤である。

本剤は使用前に溶解すること。溶解後の薬液は澄明～乳白色で、無色～微黄褐色の溶液である。

本剤は腹部（臍から5 cm 以上離れた位置）、上腕、又は大腿上部に皮下投与する。傷跡、圧痛、又は打撲のある位置には注射しないこと。また、2回連続して同じ部位に注射しないこと。

本剤の注射用溶液の粉末及び溶解液は医療従事者（HCP）の指導の下での使用を意図した薬剤である。患者及び介護者は、適切と判断され、本剤の注射用粉末及び溶解液の溶解、調製、測定、及び注射の方法について医療従事者による研修を受けた場合、本剤を投与してもよい。医療従事者は、研修を実施した後の次回来院時に、患者又は介護者がこれらの手順を正しく実施できていることを確認すること。また、用量を調節した場合、患者が異なるキットを必要とした場合、患者が赤血球増加症を発現した場合（警告及び使用上の注意を参照）、又は時点を問わず医療従事者の判断で、患者又は介護者による投与手技の再確認を検討すること。

本剤の適切な調製及び投与に関する詳しい説明は廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意の項を参照のこと。

禁忌

有効成分又は添加物一覧の項に記載したいずれかの添加剤に対し過敏症のある患者。

治療開始前に血小板数が一貫して50×10^9/L 未満である患者。

警告及び使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的医薬品のトレーサビリティ向上のため、投与した製品の名称及びロット番号を明確に記録すること。

赤血球増加症

本剤を投与した患者でヘモグロビンの増加が認められている。重度の赤血球増加症により血栓塞栓性事象及び過粘稠度症候群のリスクが増大する可能性がある。血栓塞栓性事象のリスクが高い赤血球増加症の患者には慎重に投与する。ヘモグロビン値のモニタリングを、初回から5回目までの投与前、又は値が不安定な場合は6回目以降の投与前、及びその後は3～6ヵ月ごとに行い、用量調節が必要か否かを判断すること（用法・用量及び副作用を参照）。患者が赤血球増加症を発現した場合、医療従事者は患者又は介護者による投与手技の再評価を検討すること。

重度の血小板減少症

本剤を投与している一部の患者で重度の血小板減少症（血小板数50×10^9/L 未満）を含む血小板数減少が認められている。血小板減少症の報告頻度は、プロスタサイクリンの併用投与を受けていない患者（3.1%）と比較してプロスタサイクリンの併用投与を受けている患者（21.5%）で高かった（副作用を参照）。重度の血小板減少症により出血リスクが増大する可能性がある。血小板数のモニタリングを、初回から5回目までの投与前、又は値が不安定な場合は6回目以降の投与前、及びその後は3～6ヵ月ごとに行い、用量調節が必要か否かを判断すること（用法・用量を参照）。

重篤な出血

臨床試験では、本剤による治療中の患者の4.3%で重篤な出血事象（消化管出血及び頭蓋内出血を含む）が認められた（副作用を参照）。

重篤な出血事象が生じた患者は、プロスタサイクリンによる基礎療法及び／又は抗血栓薬を併用している、血小板数低値である、若しくは65歳以上である傾向が強かった。患者に出血のあらゆる徴候及び症状を説明すること。出血事象が生じた場合、医師は適切に評価及び治療する。患者に重篤な出血事象がみられる場合は本剤を投与しないこと。

臨床試験データにおける制約

臨床試験ではヒト免疫不全ウイルス（HIV）、門脈圧亢進症、住血吸虫症、及び肺静脈閉塞性疾患（PVOD）に伴う PAH 患者は組み入れなかった。

影響が既知である添加剤

本剤は投与1回当たりのナトリウム含有量が1 mmol 未満（23 mg）であり、実質的に「ナトリウム非含有」と言える。

本剤の溶解液は1 mL 当たり0.20 mg のポリソルベート80を含有する。ポリソルベートによりアレルギー反応が生じる可能性がある。

薬物相互作用

相互作用に関する試験は実施していない。

生殖能力、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性では本剤の投与開始前に妊娠検査の実施が推奨される。妊娠可能な女性は、本剤の投与中及び投与を中止する場合は最終投与後少なくとも4ヵ月間、効果的な避妊方法を使用す

ること。

妊娠

妊娠中の女性における本剤の使用に関するデータはない。動物試験において、生殖毒性（着床後胚損失率の増加、胎児体重の減少、及び骨化遅延）が認められている。

妊娠中及び避妊法を使用していない妊娠可能な女性に対する本剤の投与は推奨されない。

授乳

ソタテルセプト／代謝物がヒト母乳中に排泄されるか否かは不明である。新生児／乳児へのリスクは排除できない。

本剤の投与中及び最終投与後4ヵ月間は授乳を中止すること。

生殖能力

動物試験の結果に基づき、ソタテルセプトにより女性及び男性の生殖能力が損なわれる可能性がある。

運転及び機械作業への影響

ソタテルセプトによる運転及び機械の操作能力に対する影響はない又は無視できる。

副作用

安全性プロファイルの概要

最も報告頻度の高かった副作用は、頭痛（24.5%）、鼻出血（22.1%）、毛細血管拡張症（16.6%）、下痢（15.3%）、浮動性めまい（14.7%）、発疹（12.3%）、及び血小板減少症（10.4%）であった。

最も報告頻度の高かった重篤な副作用は、血小板減少症（1%未満）及び鼻出血（1%未満）であった。

最も頻度の高かった投与中止に至った副作用は、鼻出血及び毛細血管拡張症であった。

副作用の一覧表

本剤の安全性をピボタル試験である STELLAR 試験で評価した。STELLAR 試験は PAH 患者163例に本剤を投与したプラセボ対照試験である。本剤の投与期間の中央値は313日であった。

本剤の投与で報告された副作用の一覧を、MedDRA 器官別大分類及び頻度別に下表に示す。頻

度の定義は極めて高頻度（10%以上）、高頻度（1%以上10%未満）、低頻度（0.1%以上1%未満）、まれ（0.01%以上0.1%未満）、及び極めてまれ（0.01%未満）とする。

表 3：副作用

器官別大分類	頻度	副作用
血液及びリンパ系障害	極めて高頻度	血小板減少症[1,2] ヘモグロビン増加[1]
神経系障害	極めて高頻度	浮動性めまい 頭痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	極めて高頻度	鼻出血
胃腸障害	極めて高頻度	下痢
	高頻度	歯肉出血
皮膚及び皮下組織障害	極めて高頻度	毛細血管拡張症[1] 発疹
	高頻度	紅斑
一般・全身障害及び投与部位の状態	高頻度	注射部位そう痒感
臨床検査	高頻度	血圧上昇[1,3]

1　特定の副作用の説明を参照
2　「血小板減少症」及び「血小板数減少」を含む
3　「高血圧」、「拡張期血圧上昇」及び「血圧上昇」を含む

特定の副作用の説明

ヘモグロビン増加

STELLAR 試験において本剤を投与した患者の8.6%でヘモグロビン増加（「ヘモグロビン増加」及び「赤血球増加症」）の副作用が報告された。臨床検査データに基づき、本剤を投与した患者の15.3%で中等度のヘモグロビン増加（ULN を1.24 mmol/L［2 g/dL］を超えて上回る上昇）がみられた。ヘモグロビン増加は用量調節により管理した（用法・用量、警告及び使用上の注意を参照）。

血小板減少症

本剤を投与した患者の10.4%で血小板減少症（「血小板減少症」及び「血小板数減少」）が報告された。また、本剤を投与した患者の2.5%で血小板数が50×10^9/L 未満となる重度の血小板数減少がみられた。血小板減少症の報告頻度は、プロスタサイクリンの併用投与を受けていない患者（3.1%）と比較してプロスタサイクリンの併用投与を受けている患者（21.5%）で高かった。血小板減少症は用量調節により管理した（用法・用量、警告及び使用上の注意を参照）。

毛細血管拡張症

本剤を投与した患者の16.6%で毛細血管拡張症が認められた。発現までの期間の中央値は18.6週間であった。本剤投与群における毛細血管拡張症による投与中止の発現率は1%であった。

血圧上昇

本剤を投与した患者の4.3%で血圧上昇が報告された。本剤を投与した患者では、投与24週間後に平均収縮期血圧がベースラインから2.2 mmHg、拡張期血圧が4.9 mmHg 上昇した。

高齢者

出血事象（臨床的に注目すべき有害事象の集合体の1つ）を除き、65歳未満と65歳以上のサブグループ間で安全性に差はみられなかった。本剤を投与した高齢患者サブグループでは出血事象の発現頻度が高かった（65歳以上の患者では52%に対し65歳未満の患者では31.9%）が、特定の出血事象のいずれについても年齢サブグループ間で注目すべき偏りはみられなかった。重篤な出血が本剤を投与した65歳未満の患者の3.6%及び65歳以上の患者の8.0%で発現した。

長期安全性データ

第 II 相及び第 III 相臨床試験を統合した結果（n=431）から長期安全性データが得られている。曝露期間の中央値は657日であった。安全性プロファイルは、検証試験である STELLAR 試験で認められたものと概ね同様であった。

副作用疑いの報告

医薬品の承認後における副作用疑いの報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者に対し、付録 V に記載した国内の報告システムを通じた副作用疑いの報告が求められる。

過量投与

健康被験者を対象とした第 I 相試験において、本剤1 mg/kg の投与を受けた被験者1例で症候性高血圧に伴うヘモグロビン増加が発現し、瀉血療法により改善した。

PAH 患者で過剰投与が発生した場合、ヘモグロビン値及び血圧の上昇を注意深くモニタリングし、必要に応じて対症療法を行うこと。（用法・用量、警告及び使用上の注意を参照）。なお、本剤は血液透析で除去されない。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use WINREVAIR safely and effectively. See full prescribing information for WINREVAIR.

WINREVAIR™ (sotatercept-csrk) for injection, for subcutaneous use

Initial U.S. Approval: 2024

----------INDICATIONS AND USAGE----------

WINREVAIR is an activin signaling inhibitor indicated for the treatment of adults with pulmonary arterial hypertension (PAH, WHO Group 1) to increase exercise capacity, improve WHO functional class (FC) and reduce the risk of clinical worsening events. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- The recommended starting dose is 0.3 mg/kg by subcutaneous injection. (2.1)
- The recommended target dose is 0.7 mg/kg every 3 weeks by subcutaneous injection. (2.2)
- Dosage modifications due to increased hemoglobin (Hgb) and decreased platelets may be necessary. Check Hgb and platelets before each dose for the first 5 doses, or longer if values are unstable, and monitor periodically thereafter. (2.3)
- See full prescribing information for preparation and administration instructions. (2.4)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- For injection: 45 mg lyophilized cake or powder in a single-dose vial (3)
- For injection: 60 mg lyophilized cake or powder in a single-dose vial (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Erythrocytosis: If severe, may increase the risk of thromboembolic events and hyperviscosity syndrome. Monitor Hgb before each dose for the first 5 doses, or longer if values are unstable, and periodically thereafter to determine if dose adjustments are required. (5.1)
- Severe Thrombocytopenia: May increase the risk of bleeding. Monitor platelets before each dose for the first 5 doses, or longer if values are unstable, and periodically thereafter to determine if dose adjustments are required. (5.2)
- Serious Bleeding: Serious bleeding events were reported and were more likely with concomitant prostacyclin and/or antithrombotic agents, or with low platelet counts. Do not administer WINREVAIR if the patient is experiencing serious bleeding. (5.3)
- Embryo-Fetal Toxicity: May cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and use of effective contraception. (5.4, 8.1, 8.3)
- Impaired Fertility: May impair female and male fertility. (5.5, 8.3, 13.1)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common (≥10% in patients receiving WINREVAIR and 5% more than placebo) adverse reactions were headache, epistaxis, rash, telangiectasia, diarrhea, dizziness, and erythema. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merck Sharp & Dohme LLC at 1-877-888-4231 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Lactation: Breastfeeding not recommended. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 03/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Recommended Starting Dosage
- 2.2 Recommended Target Dosage
- 2.3 Dosage Modifications Due to Hemoglobin Increase or Platelet Count Decrease
- 2.4 Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Erythrocytosis
- 5.2 Severe Thrombocytopenia
- 5.3 Serious Bleeding
- 5.4 Embryo-Fetal Toxicity
- 5.5 Impaired Fertility

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.6 Immunogenicity

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Pulmonary Arterial Hypertension

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

WINREVAIR™ is indicated for the treatment of adults with pulmonary arterial hypertension (PAH, World Health Organization [WHO] Group 1) to increase exercise capacity, improve WHO functional class (FC), and reduce the risk of clinical worsening events.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Starting Dosage

WINREVAIR is administered once every 3 weeks by subcutaneous injection according to patient body weight. The starting dose of WINREVAIR is 0.3 mg/kg.

Obtain hemoglobin (Hgb) and platelet count prior to the first dose of WINREVAIR. Do not initiate treatment if platelet count is <50,000/mm^3 (<50 x 10^9/L) *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Injection volume for starting dose is calculated based on patient weight as follows:

$$Injection\ Volume\ (mL) = \frac{Weight\ (kg)\ x\ 0.3\ mg/kg}{50\ mg/mL}$$

Injection volume should be rounded to the nearest 0.1 mL.

For example: (70 kg x 0.3 mg/kg) ÷ 50 mg/mL = 0.42 mL, rounds to 0.4 mL

See Table 1 for selecting the appropriate kit based on calculated injection volume for starting dose.

Table 1: Kit Type Based on Injection Volume for Dose of 0.3 mg/kg

Injection Volume (mL)	Kit Type
0.2 to 0.9	45 mg kit (containing 1 x 45 mg vial)
1 to 1.1	60 mg kit (containing 1 x 60 mg vial)

2.2 Recommended Target Dosage

After verifying acceptable Hgb and platelet count, increase to the target dose of 0.7 mg/kg. Continue treatment at 0.7 mg/kg every 3 weeks unless dosage adjustments are required *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Injection volume for target dose is calculated based on patient weight as follows:

$$Injection\ Volume\ (mL) = \frac{Weight\ (kg)\ x\ 0.7\ mg/kg}{50\ mg/mL}$$

Injection volume should be rounded to the nearest 0.1 mL.

For example: (70 kg x 0.7 mg/kg) ÷ 50 mg/mL = 0.98 mL, rounds to 1 mL

See Table 2 for selecting the appropriate kit based on calculated injection volume for target dose.

Table 2: Kit Type Based on Injection Volume for Dose of 0.7 mg/kg

Injection Volume (mL)	Kit Type
0.4 to 0.9	45 mg kit (containing 1 x 45 mg vial)
1 to 1.2	60 mg kit (containing 1 x 60 mg vial)
1.3 to 1.8	90 mg kit (containing 2 x 45 mg vials)
1.9 to 2.4	120 mg kit (containing 2 x 60 mg vials)

Missed Dose, Overdose, and Underdose

If a dose of WINREVAIR is missed, administer as soon as possible. If the missed dose of WINREVAIR is not administered within 3 days of the scheduled date, adjust the schedule to maintain 3-week dosing intervals. In case of an overdose, monitor for erythrocytosis *[see Overdosage (10)]*.

2.3 Dosage Modifications Due to Hemoglobin Increase or Platelet Count Decrease

Check Hgb and platelet count before each dose for the first 5 doses, or longer if values are unstable. Thereafter, monitor Hgb and platelet count periodically *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

Delay treatment for at least 3 weeks if any of the following occur:

- Hgb increases >2.0 g/dL from the previous dose and is above ULN.
- Hgb increases >4.0 g/dL from baseline.
- Hgb increases >2.0 g/dL above ULN.
- Platelet count decreases to <50,000/mm^3 (<50 x 10^9/L).

Recheck Hgb and platelet count before reinitiating treatment. For treatment delays lasting >9 weeks, restart treatment at 0.3 mg/kg, and escalate to 0.7 mg/kg after verifying acceptable Hgb and platelet count.

2.4 Preparation and Administration

Administration is subject to monitoring of hemoglobin and platelet count *[see Dosage and Administration (2.3), Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

WINREVAIR is intended for use under the guidance of a healthcare professional. Patients and caregivers may administer WINREVAIR when considered appropriate and when they receive training and follow-up from the healthcare provider (HCP) on how to reconstitute, prepare, measure, and inject WINREVAIR *[see Patient Counseling Information (17)]*.

Confirm at subsequent visits that the patient and/or caregiver can correctly prepare and administer WINREVAIR, particularly if the dose changes or the patient requires a different kit *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Refer to the Instructions for Use (IFU) for detailed instructions on the proper preparation and administration of WINREVAIR.

Selecting the Appropriate Product Kit

If a patient's body weight requires the use of two 45 mg vials or two 60 mg vials of lyophilized product, use a 2-vial kit instead of two individual 1-vial kits. A 2-vial kit includes instructions to combine the contents of two vials, which aids in measuring the proper dosage and eliminates the need for multiple injections *[see How Supplied/Storage and Handling (16.1)]*.

Reconstitution Instructions

- Remove the injection kit from the refrigerator and wait 15 minutes to allow the prefilled syringe(s) and drug product to come to room temperature prior to preparation.
- Attach the vial adapter to the vial.
- Visually inspect the pre-filled syringe for any damage or leaks and the Sterile Water for Injection inside to ensure there are no visible particles.
- Snap off the cap of the pre-filled syringe and attach the syringe to the vial adapter.
- Inject all of the Sterile Water for Injection from the attached syringe into the vial containing the lyophilized powder. This will provide a final concentration of 50 mg/mL.
- Gently swirl the vial to reconstitute the drug product. DO NOT shake or vigorously agitate.
- Allow the vial to stand for up to 3 minutes to allow bubbles to disappear.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.
- When properly mixed, WINREVAIR should be clear to opalescent and colorless to slightly brownish-yellow and does not have clumps or powder.
- If prescribed a 2-vial presentation, repeat the steps within this section to prepare the second vial.
- Use the reconstituted solution as soon as possible, but no later than 4 hours after reconstitution. Discard unused reconstituted solution.

Syringe Preparation

- Turn the syringe and vial upside-down and withdraw the appropriate volume for injection, based on the patient's weight.
  - If the dose amount requires the use of two vials, withdraw the entire contents of the first vial and slowly transfer full contents into the second vial.
  - Turn the syringe and vial upside-down and withdraw the required amount of drug product.
  - If necessary, remove excess drug product.
- If necessary, remove excess air from the syringe.

Administration Instructions

WINREVAIR is for subcutaneous injection.

- Select the injection site on the abdomen (at least 2 inches away from navel), upper thigh, or upper arm, and swab with an alcohol wipe. Select a new site for each injection that is not scarred, tender, or bruised.
  - For administration by the patient or caregiver, use only the abdomen and upper thigh (see IFU).
- Perform subcutaneous injection.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- For injection: 45 mg white to off-white lyophilized cake or powder appearance in a single-dose vial.
- For injection: 60 mg white to off-white lyophilized cake or powder appearance in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Erythrocytosis

WINREVAIR may increase hemoglobin. Severe erythrocytosis may increase the risk of thromboembolic events or hyperviscosity syndrome. In clinical studies, moderate elevations in Hgb (>2 g/dL above ULN) occurred in 15% of patients taking WINREVAIR while no elevations ≥4 g/dL above ULN were observed. Monitor Hgb before each dose for the first 5 doses, or longer if values are unstable, and periodically thereafter, to determine if dose adjustments are required *[see Dosage and Administration (2.3), Adverse Reactions (6.1)]*.

5.2 Severe Thrombocytopenia
WINREVAIR may decrease platelet count. Severe thrombocytopenia may increase the risk of bleeding. In clinical studies, severe thrombocytopenia (platelet count <50,000/mm^3 [<50 x 10^9/L]) occurred in 3% of patients taking WINREVAIR. Thrombocytopenia occurred more frequently in patients also receiving prostacyclin infusion.

Do not initiate treatment if platelet count is <50,000/mm^3 *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Monitor platelets before each dose for the first 5 doses, or longer if values are unstable, and periodically thereafter to determine whether dose adjustments are required. *[see Dosage and Administration (2.3), Adverse Reactions (6.1)].*

5.3 Serious Bleeding
In clinical studies, serious bleeding (e.g., gastrointestinal, intracranial hemorrhage) was reported in 4% of patients taking WINREVAIR and 1% of patients taking placebo. Patients with serious bleeding were more likely to be on prostacyclin background therapy and/or antithrombotic agents, or have low platelet counts. Advise patients about signs and symptoms of blood loss. Evaluate and treat bleeding accordingly. Do not administer WINREVAIR if the patient is experiencing serious bleeding *[see Warnings and Precautions (5.2), Adverse Reactions (6.1)]*.

5.4 Embryo-Fetal Toxicity
Based on findings in animal reproduction studies, WINREVAIR may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of WINREVAIR to pregnant rats and rabbits during organogenesis resulted in adverse developmental outcomes, including increased embryo-fetal mortality, alterations to growth, and structural variations at exposures 4-fold and 0.6-fold (based on area under the curve [AUC]) those occurring at the maximum recommended human dose (MRHD), respectively. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use an effective method of contraception during treatment with WINREVAIR and for at least 4 months after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

5.5 Impaired Fertility
Based on findings in animals, WINREVAIR may impair female and male fertility. Advise patients on the potential effects on fertility *[see Use in Specific Populations (8.3), Nonclinical Toxicology (13.1)].*

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Erythrocytosis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Severe Thrombocytopenia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Serious Bleeding *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Embryo-Fetal Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Impaired Fertility *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The following data reflect exposure to WINREVAIR in the STELLAR trial. Patients (n=323) were randomized in a 1:1 ratio to receive WINREVAIR or placebo in combination with background standard of care therapies. Patients received a starting dose of 0.3 mg/kg via SC injection and the dose was increased to the target dose of 0.7 mg/kg administered once every 3 weeks for 24 weeks. After completing the primary 24-week treatment phase, patients continued into a long-term double-blind (LTDB) treatment period, maintaining their randomized treatment assignment, until all patients completed the primary treatment

period. The median duration of treatment was 273 days in the placebo group and 313 days in the WINREVAIR group *[see Clinical Studies (14.1)]*.

The most common adverse reactions occurring in STELLAR (≥10% for WINREVAIR and at least 5% more than placebo) are shown in Table 3.

Table 3: Adverse Reactions ≥10% in Patients Receiving WINREVAIR and at least 5% More Than Placebo in STELLAR*

Adverse reaction	**Placebo N=160**	**WINREVAIR N=163**
Headache	28 (17.5)	40 (24.5)
Epistaxis	3 (1.9)	36 (22.1)
Rash	13 (8.1)	33 (20.2)
Telangiectasia	7 (4.4)	27 (16.6)
Diarrhea	16 (10.0)	25 (15.3)
Dizziness	10 (6.2)	24 (14.7)
Erythema	5 (3.1)	22 (13.5)

* Double-blind placebo-controlled period + Long-term double-blind period of STELLAR

Increased Hemoglobin
Increases in Hgb were managed by dose delays (10%), dose reductions (6%), or both (5%). Shifts in Hgb from normal to above normal levels occurred in 87 (53%) patients receiving WINREVAIR and in 23 (14%) patients receiving placebo.

Thrombocytopenia
Decreases in platelets were managed by dose delays (2%), dose reductions (2%), or both (2%). Shifts in platelet count from normal to below normal occurred in 40 (25%) patients receiving WINREVAIR and in 26 (16%) patients receiving placebo.

Telangiectasia
In patients exposed to WINREVAIR who experienced telangiectasia, the median time to onset was 47.1 weeks.

Increased Blood Pressure
In patients taking WINREVAIR, mean systolic/diastolic blood pressure increased from baseline by 2.2/4.9 mmHg at 24 weeks. In patients taking placebo, the change from baseline in mean blood pressure was -1.6/-0.6 mmHg.

Treatment Discontinuation
The incidences of treatment discontinuations due to an adverse reaction were 4% in the WINREVAIR group and 7% in the placebo group. No specific adverse reactions causing treatment discontinuations occurred with a frequency greater than 1% and more often in the WINREVAIR group.

Uncontrolled Long-term Safety Data
The safety profile in the long-term uncontrolled extension period of the PULSAR study was generally similar to that observed in the STELLAR study. Patients were treated with WINREVAIR 0.3 mg/kg or 0.7 mg/kg (n=104) and had a mean duration of exposure of 151 weeks (maximum 218 weeks).

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary
Based on findings in animal reproduction studies, WINREVAIR may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are risks to the mother and the fetus associated with pulmonary arterial

hypertension in pregnancy *(see Clinical Considerations)*. There are no available data on WINREVAIR use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes.

In animal reproduction studies, administration of WINREVAIR to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in adverse developmental outcomes, including embryo-fetal mortality, alterations to growth, and structural variations at exposures 4-fold and 0.6-fold (based on area under the curve [AUC]) above those occurring at the maximum recommended human dose (MRHD), respectively *(see Data)*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is not known. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Report exposure during pregnancy or lactation to the Merck Sharp & Dohme, LLC Adverse Event reporting line at 1-877-888-4231.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

In patients with pulmonary arterial hypertension, pregnancy is associated with an increased rate of maternal and fetal morbidity and mortality, including spontaneous abortion, intrauterine growth restriction, and premature labor.

Data

Animal Data

In embryo-fetal developmental toxicity studies, pregnant animals were dosed subcutaneously with sotatercept-csrk during the period of organogenesis. Sotatercept-csrk was administered to rats on gestation days 6 and 13 at doses of 5, 15, or 50 mg/kg and to rabbits on gestation days 7 and 14 at doses of 0.5, 1.5, or 5 mg/kg. Effects in both species included reductions in numbers of live fetuses and fetal body weights, delays in ossification, and increases in resorptions and post-implantation losses. In rats and rabbits, these effects were observed at exposures (based on area under the curve [AUC]) approximately 4-fold and 0.6-fold the maximum recommended human dose (MRHD), respectively. In rats only, skeletal variations (increased number of supernumerary ribs and changes in the number of thoracic or lumbar vertebrae) occurred at an exposure 15-fold the human exposure at the MRHD.

In a prenatal and postnatal development study in rats, sotatercept-csrk was administered subcutaneously at doses of 1.5 and 5 mg/kg on gestation days 6 and 13, or at dosages of 1.5, 5, or 10 mg/kg during lactation on days 1, 8, and 15. There were no adverse effects in first filial generation (F1) pups from dams dosed during gestation at estimated exposures up to 2-fold the MRHD. In F1 pups from dams dosed during lactation, decreases in pup weight correlated with delays in sexual maturation at estimated exposures (based on AUC) ≥2-fold the MRHD.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of sotatercept-csrk in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with WINREVAIR, and for 4 months after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

WINREVAIR may cause fetal harm when administered to pregnant women *[see Use in Specific Populations (8.1)].*

Pregnancy Testing

Pregnancy testing is recommended for females of reproductive potential before starting WINREVAIR treatment.

Contraception

Females

Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with WINREVAIR and for at least 4 months after the final dose if treatment is discontinued *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Infertility

Based on findings in animals, sotatercept-csrk may impair female and male fertility *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*. In male rats, although adverse histologic changes in reproductive organs were not reversible after a 13-week period, functional fertility demonstrated reversibility.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of WINREVAIR have not been established in patients less than 18 years of age.

8.5 Geriatric Use

A total of 81 patients ≥65 years of age participated in clinical studies for PAH, of which 52 (16%) were treated with WINREVAIR. No differences in efficacy of WINREVAIR were observed between the <65-year-old and ≥65-year-old subgroups.

With the exception of bleeding events (a collective group of adverse events of clinical interest), there were no differences in safety between the <65-year-old and ≥65-year-old subgroups. Bleeding events occurred more commonly in the older WINREVAIR subgroup, but with no imbalance between age subgroups for any specific bleeding event.

Clinical studies of WINREVAIR did not include sufficient numbers of patients aged 75 and older to determine whether they respond differently from younger patients.

10 OVERDOSAGE

In healthy volunteers, WINREVAIR dosed at 1 mg/kg resulted in increases in Hgb associated with hypertension; both improved with phlebotomy. In the event of overdose, monitor closely for increases in Hgb and blood pressure, and provide supportive care as appropriate. WINREVAIR is not dialyzable.

11 DESCRIPTION

Sotatercept-csrk is a homodimeric recombinant fusion protein consisting of the extracellular domain of the human activin receptor type IIA (ActRIIA) linked to the human IgG1 Fc domain. The molecular weight based on the amino acid sequence of sotatercept-csrk is approximately 78 kDa as a homodimer.

Sotatercept-csrk for injection is a sterile, preservative-free, white to off-white lyophilized cake or powder appearance in single-dose vials for subcutaneous administration after reconstitution.

Each 45 mg single-dose vial provides 45 mg of sotatercept-csrk and citric acid monohydrate (0.40 mg), polysorbate 80 (0.18 mg), sodium citrate (1.84 mg), and sucrose (72 mg) at pH 5.8. After reconstitution with 1 mL Sterile Water for Injection, the resulting concentration is 50 mg/mL of sotatercept-csrk and the nominal deliverable volume is 0.9 mL.

Each 60 mg single-dose vial provides 60 mg of sotatercept-csrk and citric acid monohydrate (0.53 mg), polysorbate 80 (0.24 mg), sodium citrate (2.45 mg), and sucrose (96 mg) at pH 5.8. After reconstitution with 1.3 mL Sterile Water for Injection, the resulting concentration is 50 mg/mL of sotatercept-csrk and the nominal deliverable volume is 1.2 mL.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Sotatercept-csrk, a recombinant activin receptor type IIA-Fc (ActRIIA-Fc) fusion protein, is an activin signaling inhibitor that binds to activin A and other TGF- β superfamily ligands. As a result, sotatercept-csrk improves the balance between the pro-proliferative (ActRIIA/Smad2/3-mediated) and anti-proliferative (BMPRII/Smad1/5/8-mediated) signaling to modulate vascular proliferation. In rat models of PAH, a sotatercept-csrk analog reduced inflammation and inhibited proliferation of endothelial and smooth muscle cells in diseased vasculature. These cellular changes were associated with thinner vessel walls, partial reversal of right ventricular remodeling, and improved hemodynamics.

12.2 Pharmacodynamics

PVR:
A statistically significantly greater decrease from baseline in PVR was observed in the WINREVAIR group compared to the placebo group in the Phase 3 STELLAR study. The median treatment difference in PVR between sotatercept-csrk and placebo was -235 dynes*sec/cm^5 (95% CI: -288, -181; p<0.001). Sotatercept-csrk steady state exposure at 0.7 mg/kg dose was associated with near maximal reduction in PVR based on exposure-response analysis.

NT-proBNP:
A statistically significantly greater decrease from baseline in NT-proBNP was observed in the WINREVAIR group compared to the placebo group in the Phase 3 STELLAR study. The median treatment difference in NT-proBNP between the sotatercept-csrk and placebo was -442 pg/mL (95% CI: -574, -310; p<0.001).

12.3 Pharmacokinetics

Following subcutaneous administration of 0.7 mg/kg WINREVAIR every three weeks to PAH patients, the steady state geometric mean (%CV) area under the time concentration curve (AUC) is 172 mcg×d/mL (34.2%), and peak concentration (C_{max}) is 9.7 mcg/mL (30%). Sotatercept-csrk AUC and C_{max} increased proportionally with dose. Steady state is achieved after approximately 15 weeks following initiation of multiple dosing. The accumulation ratio of sotatercept-csrk AUC is approximately 2.2.

Absorption
Following subcutaneous administration, the absolute bioavailability of sotatercept-csrk is approximately 66%. The sotatercept-csrk median time to peak drug concentration (T_{max}) is approximately 7 days (range from 2 to 8 days) following multiple SC administration every 4 weeks.

Distribution
The population PK model estimated volume of distribution (%CV) of sotatercept-csrk at steady state is approximately 5.3 L (27.3%) in patients with PAH.

Elimination
The sotatercept-csrk effective half-life is approximately 24 days and its clearance is approximately 0.18 L/day.

Metabolism
Sotatercept-csrk is expected to be metabolized into small peptides by catabolic pathways.

Specific Populations
No clinically significant differences in sotatercept-csrk pharmacokinetics (PK) were observed based on age (18 to 81 years of age), sex, race, mild to moderate (eGFR ranging from 30 to 89 mL/min) renal impairment (PAH patients), or end-stage kidney disease (eGFR <15 mL/min) with dialysis. Severe renal impairment (eGFR ranging from 15 to 30 mL/min) is not expected to impact the PK of sotatercept-csrk. Sotatercept-csrk is not dialyzable. The effect of hepatic impairment on the PK of sotatercept-csrk has not been studied.

Body Weight
The clearance (CL) and central volume of distribution (Vc) increase with increase in body weight. This effect is not clinically significant when sotatercept-csrk is administered using weight-based dosing as recommended.

12.6 Immunogenicity
The observed incidence of anti-drug antibodies is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of anti-drug antibodies in the study described below with the incidence of anti-drug antibodies in other studies, including those of WINREVAIR or of other sotatercept-csrk products.

During the 24-week treatment period in STELLAR, 27% (44/163) of sotatercept-csrk-treated patients developed anti-sotatercept-csrk antibodies (ADA). Among the 44 ADA-positive patients, 12 (27%) tested positive for neutralizing antibodies against sotatercept-csrk.

There were no identified clinical effects of anti-sotatercept-csrk antibodies on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, or effectiveness of sotatercept-csrk over the treatment duration of 24 weeks at the recommended dosage.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
No carcinogenicity or mutagenicity studies have been conducted with sotatercept-csrk.

In a fertility and early embryonic development study in female rats, sotatercept-csrk was administered SC once weekly at doses of 5, 15, and 50 mg/kg beginning 2 weeks prior to mating and through gestation day 7. At doses ≥15 mg/kg (≥9 fold the MRHD, based on estimated AUC), pregnancy rates were decreased and there were increases in preimplantation and postimplantation loss and reductions in live litter size. Increased estrous cycle duration occurred at 50 mg/kg only (21-fold the MRHD, based on estimated AUC).

In a fertility study in male rats, sotatercept-csrk was administered SC once weekly at doses of 0.3, 3, and 30 mg/kg for 13 weeks (beginning 10 weeks prior to mating). A subset of animals was examined after a 13-week recovery period. At ≥0.3 mg/kg (0.5-fold the MRHD, based on estimated AUC) there were non-reversible histologic changes in the efferent ducts, testes, and epididymides. Reversible decreases in functional fertility endpoints occurred at 30 mg/kg (20-fold the MRHD, based on estimated AUC).

14 CLINICAL STUDIES

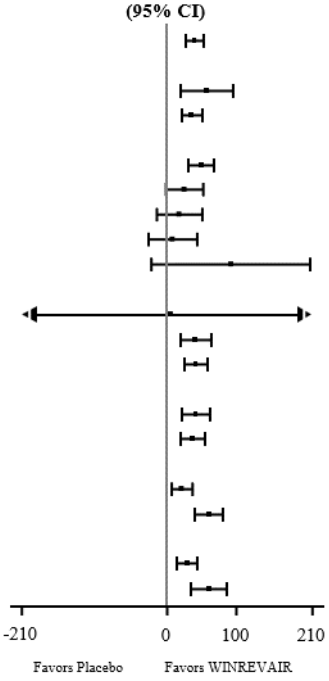
14.1 Pulmonary Arterial Hypertension
The efficacy of WINREVAIR was evaluated in adult patients with PAH in the STELLAR trial (NCT04576988). STELLAR was a global, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group clinical trial in which 323 patients with PAH (WHO Group 1 FC II or III) were randomized 1:1 to WINREVAIR (target dose 0.7 mg/kg) (n=163) or placebo (n=160) administered subcutaneously once every 3 weeks.

Participants were: 79% female; had a median age of 48 years (range: 18 to 82 years), and median body weight of 68 kg (range 38 to 141 kg); and 89% White/Caucasian, 2% Black/African American, 2% Asian, 0.3% American Indian or Alaska Native, 0.3% Native Hawaiian or Other Pacific Islander, 6% Missing/Other races. The most common PAH etiologies were idiopathic PAH (59%), heritable PAH (18%), and PAH associated with connective tissue diseases (CTD) (15%). STELLAR excluded patients with human immunodeficiency virus (HIV)-associated PAH, PAH associated with portal hypertension, schistosomiasis-associated PAH, and pulmonary veno occlusive disease. The mean time from PAH diagnosis to screening was 8.8 years. Most participants were receiving either three (61%) or two (35%) background drugs for PAH, and 40% were receiving prostacyclin infusions. Patients had a WHO FC II (49%) or III (51%) at baseline.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline at Week 24 in 6-Minute Walk Distance (6 MWD). In the WINREVAIR group, the placebo-adjusted median increase in 6 MWD was 41 meters (95% CI: 28, 54; p<0.001). Figure 1 displays placebo-adjusted changes in 6 MWD at Week 24 in relevant subgroups.

Figure 1: Change from Baseline in 6-Minute Walk Distance (meters) at Week 24 in Subgroups

Subgroup	Placebo (N=160) n	WINREVAIR (N=163) n	WINREVAIR vs. Placebo HL* Location Shift (95% CI)	WINREVAIR vs. Placebo HL* Location Shift (ASE) (95% CI)
Overall	160	163		40.8 (6.79) (27.53, 54.14)
Sex				
Male	33	34		58.5 (19.46) (20.34, 96.61)
Female	127	129		37.2 (7.50) (22.47, 51.87)
PAH Diagnostic Group				
iPAH [idiopathic PAH]	106	83		51.3 (9.74) (32.17, 70.35)
hPAH [heritable PAH]	24	35		25.6 (13.76) (-1.34, 52.61)
Drug/Toxin-induced PAH	4	7		18.4 (16.78) (-14.51, 51.25)
Connective Tissue Disease	19	29		8.7 (17.96) (-26.55, 43.86)
Congenital heart disease with s/p Shunt Repair	7	9		92.4 (58.60) (-22.49, 207.26)
Background therapy at baseline				
Monotherapy	4	9		6.3 (534.33) (-564.54, 1530.01)
Double	56	56		43.2 (11.32) (21.03, 65.42)
Triple	100	98		43.5 (8.65) (26.51, 60.44)
Prostacyclin infusion therapy at baseline				
Yes	64	65		43.1 (10.45) (22.61, 63.59)
No	96	98		38.6 (8.88) (21.20, 56.00)
WHO Functional Class				
II	78	79		21.7 (7.68) (6.63, 36.72)
III	82	84		61.7 (10.64) (40.90, 82.59)
Baseline PVR				
<=800 (dynes*sec/cm^5)	108	108		30.8 (7.77) (15.54, 45.98)
>800 (dynes*sec/cm^5)	52	55		61.6 (13.48) (35.23, 88.06)



*Hodges-Lehmann location shift from placebo estimate (median of all paired differences). ASE = asymptotic standard error.

Change from baseline in 6 MWD at Week 24 for subjects who died was imputed to -2000 meters to receive the worst rank. Change from baseline in 6 MWD at Week 24 for subjects who had missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed to -1000 meters to receive the next-worst rank.

Treatment with WINREVAIR led to an improvement from baseline by at least 1 WHO FC at Week 24 in 29% of patients compared to 14% of patients treated with placebo (p<0.001).

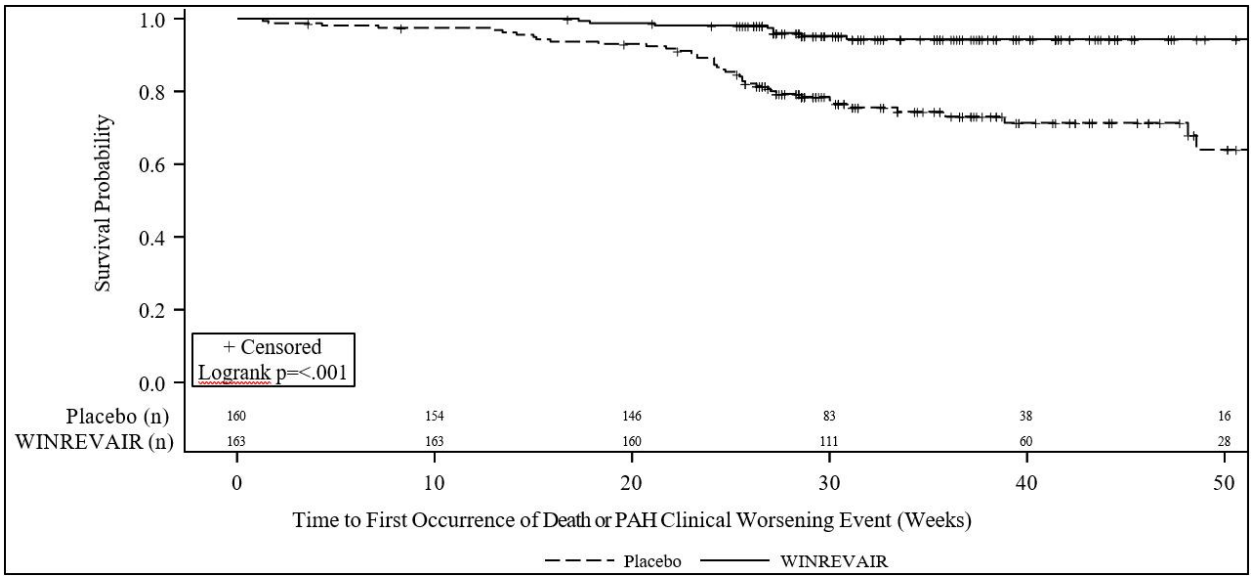
Treatment with WINREVAIR resulted in an 84% reduction in the occurrence of death from any cause or PAH clinical worsening events compared to placebo (see Table 4 and Figure 2). These outcomes were captured until the last patient completed the Week 24 visit (data up to the data cutoff; median duration of exposure 33.6 weeks).

Table 4: Death from Any Cause or PAH Clinical Worsening Events

	Placebo (N=160) n (%)	WINREVAIR (N=163) n (%)	Hazard Ratio (95% CI)
Number of subjects who experienced death or at least one clinical worsening event	42 (26.3)	9 (5.5)	0.16 (0.08, 0.35) p<0.001
Assessment of clinical worsening events*			
Death	7 (4.4)	2 (1.2)	
Worsening-related listing for lung and/or heart transplant	2 (1.3)	1 (0.6)	
Need to initiate rescue therapy with an approved PAH therapy or the need to increase the dose of infusion prostacyclin by 10% or more	17 (10.6)	2 (1.2)	
Need for atrial septostomy†	0 (0.0)	0 (0.0)	
PAH-specific hospitalization (≥24 hours)	8 (5.0)	0 (0.0)	
Deterioration of PAH‡	15 (9.4)	4 (2.5)	

* A subject can have more than one assessment recorded for their clinical worsening.
† There were no events of atrial septostomy.
‡ Deterioration of PAH is defined by both of the following events occurring at any time, even if they began at different times, as compared to their baseline values: (a) Worsened WHO functional class (II to III, III to IV, II to IV, etc.); and (b) Decrease in 6 MWD by ≥15% (confirmed by two 6 MWTs at least 4 hours apart but no more than one week).
N = number of subjects in the category.
6 MWT = 6-Minute Walking Test

Figure 2: Time to Death from Any Cause or First Occurrence of PAH Clinical Worsening Event Kaplan-Meier Plot



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

WINREVAIR (sotatercept-csrk) for injection is a white to off-white lyophilized cake or powder appearance supplied in single-dose vials (45 mg or 60 mg) packaged in kits that contain one measuring syringe and one safety needle. Each kit also contains Sterile Water for Injection in prefilled syringes necessary to reconstitute the product, vial adapter(s), and alcohol pads, as shown in Table 5.

Table 5: Kit Contents

Kit	Vial Adapters	Alcohol Pads	Sterile Water for Injection in prefilled syringes	NDC
(1) 45 mg vial	1	4	(1) 1 mL syringe	NDC # 0006-5090-01
(1) 60 mg vial	1	4	(1) 1.3 mL syringe	NDC # 0006-5091-01
(2) 45 mg vials	2	8	(2) 1 mL syringes	NDC # 0006-5087-01
(2) 60 mg vials	2	8	(2) 1.3 mL syringes	NDC # 0006-5088-01

16.2 Storage and Handling

Store vials refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in original carton to protect from light. Do not freeze.

The kit should remain in the refrigerator until ready for use. The unused kit can be out of the refrigerator for (up to 25°C/77°F) up to 24 hours. For additional information on temperature excursions, call Merck Sharp & Dohme LLC at 1-800-672-6372.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and IFU).

Discuss the following with patients prior to and during treatment with WINREVAIR.

Erythrocytosis

Caution patients that WINREVAIR may raise Hgb to levels that increase their risk of thrombotic events. Inform patients that Hgb levels will be assessed before at least the first 5 doses and then periodically, as dosage may need to be adjusted *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Severe Thrombocytopenia

Caution patients that WINREVAIR may cause platelet count to decrease, which if severe could cause bleeding. Inform patients that platelet count will be assessed before at least the first 5 doses and then periodically, as dosage may need to be adjusted *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Serious Bleeding

Inform patients of the possibility of serious bleeding, which is more likely to occur if they have low platelet counts or while on prostacyclin background therapy and/or antithrombotic agents. Advise patients to notify their healthcare provider about signs and symptoms of bleeding *[see Warnings and Precautions (5.3)].*

Embryo-Fetal Toxicity

Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception while receiving WINREVAIR and for at least 4 months after the final dose. Advise females to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected during treatment with WINREVAIR *[see Warnings and Precautions (5.4), Use in Specific Populations (8.1)]*. Report exposure during pregnancy or lactation to the Merck Sharp & Dohme, LLC Adverse Event reporting line at 1-877-888-4231.

Lactation

Advise females not to breastfeed during treatment with WINREVAIR and for 4 months after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Females and Males of Reproductive Potential
Advise females and males of reproductive potential that WINREVAIR may impair fertility *[see Use in Specific Populations (8.3), Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Administration by Patient or Caregiver
Review the IFU with the patient or caregiver step-by-step. Provide training to the patient or caregiver regarding proper preparation and administration of WINREVAIR and decide whether a patient or caregiver is capable of preparing and administering WINREVAIR independently *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Make sure the patient or caregiver can do the following correctly:

- reconstitute the medicine,
- measure the correct amount of medicine according to the patient's prescription,
- select and prepare a proper injection site, and
- inject the medicine subcutaneously.

Incorrect Dose or Missed Dose
Inform patients to call their healthcare provider for further instruction if they take more than or less than the correct dose. Advise them about signs/symptoms to monitor for and what to do if any of these signs/symptoms should occur. Advise them that additional laboratory tests may be required prior to the next scheduled dose to ensure that the next dose can be safely administered.

Instruct the patient that if they miss the prescribed dose of WINREVAIR, they should take it within 3 days and maintain the original schedule for the next dose. If not taken within 3 days, instruct them to call their healthcare provider for guidance *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Manufactured by:
Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, USA

U.S. license number 0002

For patent information: www.msd.com/research/patent

Copyright © 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, and its affiliates.
All rights reserved.

uspi-mk7962-i-2403r000

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Winrevair 45 mg powder and solvent for solution for injection

Winrevair 60 mg powder and solvent for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Winrevair 45 mg powder and solvent for solution for injection

Each vial contains 45 mg of sotatercept. After reconstitution, each mL of solution contains 50 mg sotatercept.

Winrevair 60 mg powder and solvent for solution for injection

Each vial contains 60 mg of sotatercept. After reconstitution, each mL of solution contains 50 mg sotatercept.

Sotatercept is a recombinant homodimeric fusion protein consisting of the extracellular domain of human activin receptor type IIA (ActRIIA) linked to the Fc domain of human IgG1, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection (powder for injection).

Powder: white to off-white powder.

Solvent: clear colourless water for injections.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Winrevair, in combination with other pulmonary arterial hypertension (PAH) therapies, is indicated for the treatment of PAH in adult patients with WHO Functional Class (FC) II to III, to improve exercise capacity (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Winrevair treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the diagnosis and treatment of PAH.

Posology

Winrevair is administered once every 3 weeks as a single subcutaneous injection according to patient weight.

Recommended starting dose
Haemoglobin (Hgb) and platelet count should be obtained prior to the first dose (see section 4.4). Initiation of treatment is contraindicated if platelet count is consistently < 50 x 10^9/L (see section 4.3).

Treatment is initiated with a single dose of 0.3 mg/kg (see Table 1).

Table 1: Injection volume for dose of 0.3 mg/kg

Patient weight range (kg)	Injection volume (mL)*	Kit type
30.0 – 40.8	0.2	Kit containing 1 x 45 mg vial
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	Kit containing 1 x 60 mg vial
174.2 – 180.0	1.1	

*The concentration of the reconstituted solution is 50 mg/mL (see section 6.6)

Recommended target dose
Three weeks after a single starting dose of 0.3 mg/kg, the dose should be escalated to the recommended target dose of 0.7 mg/kg after verifying acceptable Hgb and platelet count (see section 4.2 *"Dose adjustments due to increase in haemoglobin or decreased platelet count"*). Treatment should be continued at 0.7 mg/kg every 3 weeks unless dose adjustments are required.

Table 2: Injection volume for dose of 0.7 mg/kg

Patient weight range (kg)	Injection volume (mL)*	Kit type
30.0 – 31.7	0.4	Kit containing 1 x 45 mg vial
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	Kit containing 1 x 60 mg vial
74.7 – 81.7	1.1	
81.8 – 88.9	1.2	
89.0 – 96.0	1.3	Kit containing 2 x 45 mg vials
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	Kit containing 2 x 60 mg vials
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 and above	2.4	

*The concentration of the reconstituted solution is 50 mg/mL (see section 6.6)

Dose adjustments due to increase in haemoglobin or decreased platelet count
Hgb and platelet count should be monitored for the first 5 doses, or longer if values are unstable. Thereafter, Hgb and platelet count should be verified every 3 to 6 months and the dose adjusted if necessary (see sections 4.4 and 4.8).

Treatment should be delayed for 3 weeks (i.e., one dose delay) if any of the following occur:

- Hgb increases > 1.24 mmol/L (2 g/dL) from the previous dose and is above the ULN.
- Hgb increases > 2.48 mmol/L (4 g/dL) from baseline.
- Hgb increases > 1.24 mmol/L (2 g/dL) above ULN.
- Platelet count decreases < 50 x 10^9/L.

Hgb and platelet count should be obtained again before reinitiating treatment.

For treatment delays lasting > 9 weeks, treatment should be restarted at 0.3 mg/kg, and the dose should be escalated to 0.7 mg/kg after verifying acceptable Hgb and platelet count.

For treatment delays lasting > 9 weeks due to platelet counts consistently < 50 x 10^9/L, the physician should carry out a benefit/risk re-evaluation for the patient before reinitiating treatment.

Missed dose
If a dose is missed, administer as soon as possible. If the missed dose is not taken within 3 days of the scheduled date, adjust the schedule to maintain 3-week dosing intervals.

Elderly
No dose adjustment is required in elderly patients ≥ 65 years old (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment is required based on renal impairment (see section 5.2). Sotatercept has not been studied in PAH patients with severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate (eGFR) <30 mL/min/1.73m^2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is required based on hepatic impairment (Child-Pugh Classification A to C). Sotatercept has not been studied in patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of Winrevair in children and adolescents below 18 years of age have not yet been established. No data are available (see section 5.3).

Method of administration

Winrevair is for single use only.

It should be reconstituted before use. The reconstituted medicinal product is a clear to opalescent and colourless to slightly brownish-yellow solution.

Winrevair should be administered by subcutaneous injection in the abdomen (at least 5 cm away from navel), upper arm, or upper thigh. It should not be injected into sites that are scarred, tender, or bruised. The same injection site should not be used on two consecutive injections.

Winrevair powder and solvent for solution for injection is intended for use under the guidance of a healthcare professional (HCP). Patients and caregivers may administer the medicinal product when considered appropriate and when they receive training from a HCP in how to reconstitute, prepare, measure and inject Winrevair powder and solvent for solution for injection. A HCP should confirm at a subsequent visit, soon after training, that the patient or caregiver can perform these steps correctly. A HCP should also consider reconfirming the patient's or caregiver's administration technique if the dose is adjusted, if the patient requires a different kit, if the patient develops erythrocytosis (see section 4.4), or at any time at the discretion of the HCP.

Refer to section 6.6 for detailed instructions on the proper preparation and administration of Winrevair.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Patients with platelet counts consistently < 50 x 10^9/L before initiating treatment.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Erythrocytosis

Increases in Hgb have been observed in patients during treatment with sotatercept. Severe erythrocytosis may increase the risk of thromboembolic events and hyperviscosity syndrome. Use caution in patients with erythrocytosis who are at increased risk of thromboembolic events. Hgb should be monitored before each dose for the first 5 doses, or longer if values are unstable, and every 3 to 6 months thereafter to determine if dose adjustments are required (see sections 4.2 and 4.8). If a patient develops erythrocytosis, HCP should consider re-evaluating the patient's or caregiver's administration technique.

Severe thrombocytopenia

Decreased platelet count has been observed in some patients taking sotatercept including severe thrombocytopenia (platelet count < 50 x 10^9/L). Thrombocytopenia was reported more frequently in patients also receiving prostacyclin infusion (21.5%) compared to patients not receiving prostacyclin infusion (3.1%) (see section 4.8). Severe thrombocytopenia may increase the risk of bleeding events. Platelet count should be monitored before each dose for the first 5 doses, or longer if values are unstable, and every 3 to 6 months thereafter to determine whether dose adjustments are required (see section 4.2).

Serious bleeding

In clinical studies, serious bleeding events (including gastrointestinal, intracranial haemorrhage) have been observed in 4.3% of patients during treatment with sotatercept (see section 4.8).
Patients with serious bleeding events were more likely to be on prostacyclin background therapy and/or antithrombotic agents, have low platelet count, or be 65 years of age or older. Patients should be advised about any signs and symptoms of blood loss. A physician should evaluate and treat bleeding events accordingly. Sotatercept should not be administered if the patient is experiencing a serious bleeding event.

Limitation of the clinical data

The clinical studies did not include participants with human immunodeficiency virus (HIV)-, portal hypertension-, schistosomiasis-, or pulmonary veno occlusive disease (PVOD)-associated PAH.

Excipients with known effect

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium free'.

This medicinal product contains 0.20 mg of polysorbate 80 in each mL of reconstituted solution. Polysorbates may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Pregnancy testing is recommended for women of childbearing potential before starting treatment. Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment and for at least 4 months after the last dose if treatment is discontinued (see section 5.3).

Pregnancy

There are no data from the use of sotatercept in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (increases in post-implantation losses, reduction in foetal body weights, and delays in ossification) (see section 5.3).

Winrevair is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether sotatercept/metabolites are excreted in human milk. A risk to newborns/infants cannot be excluded.

Breast-feeding should be discontinued during treatment and for 4 months after the last dose of treatment.

Fertility

Based on findings in animals, sotatercept may impair female and male fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Sotatercept has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The most frequently reported adverse reactions were headache (24.5%), epistaxis (22.1%), telangiectasia (16.6%), diarrhoea (15.3%), dizziness (14.7%), rash (12.3%), and thrombocytopenia (10.4%).

The most frequently reported serious adverse reactions were thrombocytopenia (< 1%) and epistaxis (< 1%).

The most common adverse reactions leading to discontinuation were epistaxis and telangiectasia.

Tabulated list of adverse reactions

The safety of sotatercept was evaluated in the pivotal study STELLAR, a placebo-controlled study of 163 patients with PAH treated with sotatercept (see section 5.1). The median duration of treatment with sotatercept was 313 days.

The adverse reactions reported with sotatercept are listed in the table below by MedDRA system organ class and by frequency. Frequencies are defined as very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000), and very rare (< 1/10 000).

Table 3: Adverse reactions

System organ class	Frequency	Adverse reaction
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Thrombocytopenia[1,2] Increased haemoglobin[1]
Nervous system disorders	Very common	Dizziness Headache
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Epistaxis
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea
	Common	Gingival bleeding
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Telangiectasia[1] Rash
	Common	Erythema
General disorders and administration site conditions	Common	Injection site pruritus
Investigations	Common	Increased blood pressure[1,3]

[1] See description of selected adverse reactions
[2] Includes 'thrombocytopenia' and 'platelet count decreased'
[3] Includes 'hypertension', 'blood pressure diastolic increased' and 'blood pressure increased'

Description of selected adverse reactions

Increased haemoglobin
In STELLAR, adverse reactions of increased Hgb ('haemoglobin increased' and 'polycythaemia') were reported in 8.6% of patients taking sotatercept. Based on laboratory data, moderate elevations in Hgb (> 1.24 mmol/L (2 g/dL) above ULN) occurred in 15.3% of patients taking sotatercept. Increases in Hgb were managed by dose adjustments (see sections 4.2 and 4.4).

Thrombocytopenia
Thrombocytopenia ('thrombocytopenia' and 'platelet count decreased') was reported in 10.4% of patients taking sotatercept. Severe reduction in platelet count < 50 x 10^9/L occurred in 2.5% of patients taking sotatercept. Thrombocytopenia was reported more frequently in patients also receiving prostacyclin infusion (21.5%) compared to patients not receiving prostacyclin infusion (3.1%). Thrombocytopenia was managed by dose adjustments (see sections 4.2 and 4.4).

Telangiectasia
Telangiectasia was observed in 16.6% of patients taking sotatercept. The median time to onset was 18.6 weeks. Discontinuations of treatment due to telangiectasia were 1% in the sotatercept group.

Increased blood pressure
Increased blood pressure was reported in 4.3% of patients taking sotatercept. In patients taking sotatercept, mean systolic blood pressure increased from baseline by 2.2 mmHg and diastolic blood pressure increased by 4.9 mmHg at 24 weeks.

Elderly

With the exception of bleeding events (a collective group of adverse events of clinical interest), there were no differences in safety between the < 65-year-old and ≥ 65-year-old subgroups. Bleeding events occurred more commonly in the older sotatercept subgroup (52% vs 31.9% in patients < 65-year-old); however, there was no notable imbalance between age categories for any specific bleeding event. Serious bleeding occurred in 3.6% of patients < 65-year-old and in 8.0% of patients ≥ 65-year-old taking sotatercept.

Long-term safety data

Long-term safety data are available from pooled phase 2 and phase 3 clinical studies (n=431). The median duration of exposure was 657 days. The safety profile was generally similar to that observed in the pivotal STELLAR study.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In a phase 1 healthy volunteer study, one participant dosed at 1 mg/kg of sotatercept experienced increased Hgb associated with symptomatic hypertension that improved with phlebotomy.

In the event of overdose in a patient with PAH, increases in Hgb and blood pressure should be closely monitored, and supportive care should be provided as appropriate (see sections 4.2 and 4.4). Sotatercept is not dialyzable during haemodialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antihypertensives, antihypertensives for pulmonary arterial hypertension. ATC code: C02KX06

Mechanism of action

Sotatercept is an activin signalling inhibitor with high selectivity for Activin-A, a dimeric glycoprotein which belongs to the transforming growth factor-β (TGF-β) superfamily of ligands. Activin-A binds to the activin receptor type IIA (ActRIIA) regulating key signalling for inflammation, cell proliferation, apoptosis, and tissue homeostasis.

Activin-A levels are increased in PAH patients. Activin binding to ActRIIA promotes proliferative signalling while there is a decrease in anti-proliferative bone morphogenetic protein receptor type II (BMPRII) signalling. The imbalance of ActRIIA-BMPRII signalling underlying PAH results in vascular cell hyperproliferation, causing pathological remodelling of the pulmonary arterial wall, narrowing the arterial lumen, increasing pulmonary vascular resistance, and leads to increased pulmonary artery pressure and right ventricular dysfunction.

Sotatercept consists of a recombinant homodimeric activin receptor type IIA-Fc (ActRIIA-Fc) fusion protein, which acts as a ligand trap that scavenges excess Activin-A and other ligands for ActRIIA to inhibit activin signalling. As a result, sotatercept rebalances the pro-proliferative (ActRIIA/Smad2/3-mediated) and anti-proliferative (BMPRII/Smad1/5/8-mediated) signalling to modulate vascular proliferation.

Pharmacodynamic effects

A phase 2 clinical study (PULSAR) assessed pulmonary vascular resistance (PVR) in patients with PAH after 24 weeks of treatment with sotatercept. The decrease from baseline in PVR was significantly greater in the sotatercept 0.7 mg/kg and 0.3 mg/kg groups compared with the placebo group. The placebo-adjusted least squares (LS) mean difference from baseline

was -269.4 dyn*sec/cm^5 (95% CI: -365.8, -173.0) for the sotatercept 0.7 mg/kg group and -151.1 dyn*sec/cm^5 (95% CI: -249.6, -52.6) for the sotatercept 0.3 mg/kg group.

In rat models of PAH, a sotatercept analogue reduced expression of pro-inflammatory markers at the pulmonary arterial wall, reduced leucocyte recruitment, inhibited proliferation of endothelial and smooth muscle cells, and promoted apoptosis in diseased vasculature. These cellular changes were associated with thinner vessel walls, reversed arterial and right ventricular remodelling, and improved haemodynamics.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of sotatercept was evaluated in adult patients with PAH in the pivotal STELLAR study. STELLAR was a double-blind, placebo-controlled, multicentre, parallel-group clinical study in which 323 patients with PAH (WHO Group 1 Functional Class II or III) were randomised 1:1 to sotatercept (starting dose 0.3 mg/kg escalated to target dose 0.7 mg/kg) (n=163) or placebo (n=160) administered subcutaneously once every 3 weeks. Patients continued their treatment assignment in the long-term double-blind treatment period until all patients completed Week 24.

Participants in this study were adults with a median age of 48.0 years (range: 18 to 82 years), of which 16.7% were ≥ 65 years of age. Median weight was 68.2 kg (range: 38.0 to 141.3 kg); 89.2% of participants were White, and 79.3% were not Hispanic or Latino; and 79.3% were female. The most common PAH aetiologies were idiopathic PAH (58.5%), heritable PAH (18.3%), and PAH associated with connective tissue diseases (14.9%), PAH associated with simple congenital heart disease with repaired systemic-to-pulmonary shunts (5%), or drug or toxin-induced PAH (3.4%). The mean time since PAH diagnosis to screening was 8.76 years.

Most participants were receiving either triple (61.3%) or double (34.7%) background PAH therapy, and more than one-third (39.9%) were receiving prostacyclin infusions. The proportions of participants in WHO FC II was 48.6% and in WHO FC III was 51.4%. The STELLAR study excluded patients diagnosed with HIV-associated PAH, PAH associated with portal hypertension, schistosomiasis-associated PAH, and PVOD.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline at Week 24 in 6-Minute Walk Distance (6MWD). In the sotatercept treatment group, the median of the placebo-adjusted change in 6MWD from baseline at Week 24 was 40.8 meters (95% CI: 27.5, 54.1; $p < 0.001$). The median of the placebo-adjusted changes in 6MWD at Week 24 were also evaluated in subgroups. The treatment effect was consistent across the different subgroups including sex, PAH diagnostic group, background therapy at baseline, prostacyclin infusion therapy at baseline, WHO FC, and baseline PVR.

The secondary endpoints included improvements in multicomponent improvement (MCI), PVR, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), WHO FC, time to death or first occurrence of clinical worsening events.

MCI was a pre-defined endpoint measured by the proportion of patients achieving all three of the following criteria at Week 24 relative to baseline: improvement in 6MWD (increase ≥ 30 m), improvement in NT-proBNP (decrease in NT-proBNP ≥ 30% or maintenance/achievement of NT-proBNP level < 300 ng/L), and improvement in WHO FC or maintenance of WHO FC II.

Disease progression was measured by the time to death or first occurrence of a clinical worsening event. Clinical worsening events included worsening-related listing for lung and/or heart transplant, need to initiate rescue therapy with an approved background PAH therapy or the need to increase the dose of infusion prostacyclin by ≥ 10%, need for atrial septostomy, hospitalisation for worsening PAH (≥ 24 hours), or deterioration of PAH (worsened WHO FC and decrease in 6MWD ≥ 15% with both events occurring at the same time or different times). Clinical worsening events and death were captured until the last patient completed the Week 24 visit (data up to the data cutoff; median duration of exposure 33.6 weeks).

At Week 24, 38.9% of sotatercept-treated patients showed improvement in MCI versus 10.1% in the placebo group ($p < 0.001$). The median treatment difference in PVR between sotatercept and placebo group was -234.6 dyn*sec/cm^5 (95% CI: -288.4, -180.8; $p < 0.001$). The median treatment difference in NT-proBNP between the sotatercept and placebo groups was -441.6 pg/mL (95% CI: -573.5, -309.6; $p < 0.001$). Improvement in WHO FC from baseline occurred in 29% of patients in sotatercept versus 13.8% in placebo ($p < 0.001$).

Treatment with sotatercept resulted in an 82% reduction (HR 0.182, 95% CI: 0.075, 0.441; $p < 0.001$) in the occurrence of death or clinical worsening events compared to placebo (see Table 4). The treatment effect of sotatercept versus placebo started by Week 10 and continued for the duration of the study.

Table 4: Death or clinical worsening events

	Placebo (N=160)	**Sotatercept (N=163)**
Total number of subjects who experienced death or at least one clinical worsening event, n (%)	29 (18.1)	7 (4.3)
Assessment of death or first occurrence of clinical worsening events*, n (%)		
Death	6 (3.8)	2 (1.2)
Worsening-related listing for lung and/or heart transplant	1 (0.6)	1 (0.6)
Need for atrial septostomy	0 (0.0)	0 (0.0)
PAH-specific hospitalisation (≥24 hours)	8 (5.0)	0 (0.0)
Deterioration of PAH†	15 (9.4)	4 (2.5)

* A subject can have more than one assessment recorded for their first event of clinical worsening. There were 2 participants receiving placebo and no participant receiving sotatercept who had more than one assessment recorded for their first event of clinical worsening. This analysis excluded the component "need to initiate rescue therapy with an approved PAH therapy or need to increase the dose of infusion prostacyclin by 10% or more".

† Deterioration of PAH is defined by both of the following events occurring at any time, even if they began at different times, as compared to their baseline values: (a) Worsened WHO functional class (II to III, III to IV, II to IV, etc.); and (b) Decrease in 6MWD by ≥ 15% (confirmed by two 6MWTs at least 4 hours apart but no more than one week).
N = number of subjects in FAS population; n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.

Immunogenicity

At Week 24 in STELLAR, anti-drug antibodies (ADA) were detected in 44/163 (27%) of patients taking sotatercept. Among these 44 patients, 12 tested positive for neutralising antibodies against sotatercept. No evidence of ADA impact on pharmacokinetics, efficacy or safety was observed.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Winrevair in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of pulmonary arterial hypertension (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

In patients with PAH, the geometric mean (%Coefficient of variation (CV %)) steady-state AUC and steady-state peak concentration (C_{max}) at the dose of 0.7 mg/kg every 3 weeks were 171.3 mcg×d/mL (34.2%) and 9.7 mcg/mL (30%), respectively. Sotatercept AUC and C_{max} increase proportionally with

dose. Steady state is achieved after approximately 15 weeks of treatment. The accumulation ratio of sotatercept AUC was approximately 2.2.

Absorption

The subcutaneous (SC) formulation has an absolute bioavailability of approximately 66% based on population pharmacokinetics analysis. The maximum sotatercept concentration is achieved at a median time to peak drug concentration (T_{max}) of approximately 7 days (range from 2 to 8 days) after multiple dosing every 4 weeks.

Distribution

The central volume of distribution (CV%) of sotatercept is approximately 3.6 L (24.7%). The peripheral volume of distribution (CV%) is approximately 1.7 L (73.3%).

Biotransformation

Sotatercept is catabolised by general protein degradation processes.

Elimination

Sotatercept clearance is approximately 0.18 L/day. The geometric mean terminal half-life (CV%) is approximately 21 days (33.8%).

Specific populations

Age, sex, and ethnic origin
No clinically significant differences in sotatercept pharmacokinetics (PK) were observed based on age (18 to 81 years of age), sex, or ethnic origin (82.9% Caucasian, 3.1% Black, 7.1% Asian, and 6.9% other).

Body weight
The clearance and central volume of distribution of sotatercept increase with increasing body weight. The recommended weight-based dosing regimen results in consistent sotatercept exposures.

Renal impairment
Sotatercept pharmacokinetics was comparable in PAH patients with mild to moderate renal impairment (eGFR ranging from 30 to 89 mL/min/1.73m^2) to those with normal renal function (eGFR ≥90 mL/min/1.73m^2). Additionally, sotatercept PK is comparable between non-PAH end-stage renal disease (ESRD) patients and patients with normal renal function. Sotatercept is not dialyzable during haemodialysis. Sotatercept has not been studied in PAH patients with severe renal impairment (eGFR <30 mL/min/1.73m^2).

Hepatic impairment
Sotatercept has not been studied in PAH patients with hepatic impairment (Child-Pugh Classification A to C). Hepatic impairment is not expected to influence sotatercept metabolism since sotatercept is metabolised via cellular catabolism.

5.3 Preclinical safety data

No carcinogenicity or mutagenicity studies have been conducted with sotatercept.

Repeat dose toxicity

In rats and monkeys, the longest SC toxicity studies were 3 months and 9 months in duration, respectively. In rats, adverse findings included efferent duct/testicular degeneration, adrenal gland congestion/necrosis, and membranoproliferative glomerulonephritis and tubulointerstitial nephritis in

the kidneys. Kidney changes were not reversible following a 1-month recovery period. In monkeys, adverse changes included increased interstitial matrix at the corticomedullary junction, decreased glomerular tuft size, glomerulonephritis and tubulointerstitial nephritis in the kidney. Kidney changes in monkeys partially resolved following a 3-month recovery period. At the no observed adverse effect level (NOAEL) in rats and monkeys, sotatercept exposures were ≤2-times the clinical exposure at the maximum recommended human dose (MRHD). Other findings that occurred at clinical exposure margins in monkeys included hepatic inflammatory infiltrates, lymphoid depletion in spleen, and inflammatory infiltrates in the choroid plexus.

Reproductive toxicity

In a female fertility study, oestrous cycle duration was increased, pregnancy rates were decreased, there were increases in pre-implantation and post-implantation loss and reductions in live litter size. At the NOAEL for female fertility endpoints, sotatercept exposure was 2-times the clinical AUC at the MRHD.

In males, there were non-reversible histologic changes in the efferent ducts, testes, and epididymides. Histomorphologic changes in rat testes correlated to decreased fertility index that reversed during the 13-week treatment-free period. A NOAEL for testicular histologic changes was not established and the NOAEL for male fertility functional changes provides a systemic exposure 2-times the clinical exposure at the MRHD.

In embryo-fetal developmental toxicity studies, effects in rats and rabbits included reductions in numbers of live foetuses and fetal body weights, delays in ossification, and increases in resorptions and post-implantation losses. In rats only, there were also skeletal variations (increased number of supernumerary ribs and changes in the number of thoracic or lumbar vertebrae). At the NOAEL in rats and rabbits, sotatercept exposures were 2-times and 0.4-times, respectively, the clinical exposure at the MRHD.

In a pre- and postnatal development study in rats, no sotatercept related adverse effects were observed in first filial generation (F1) pups from dams dosed during gestation at estimated exposures up to 2-times the MRHD. In F1 pups from dams dosed during lactation, decreases in pup weight correlated with delays in sexual maturation. The NOAEL for effects on growth and maturation in pups provides a systemic exposure 0.6-times the clinical exposure at the MRHD.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder

Citric acid monohydrate (E330)
Sodium citrate (E331)
Polysorbate 80 (E433)
Sucrose

Solvent

Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial

3 years

After reconstitution

Biochemical and biophysical in-use stability has been demonstrated for 4 hours at 30 °C.

From a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately or no longer than 4 hours after reconstitution.

If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Winrevair 45 mg powder and solvent for solution for injection

2 mL capacity, type I glass vial sealed with a bromobutyl rubber stopper with polymer coating and aluminium seal with lime polypropylene flip-off cap containing 45 mg of sotatercept.

Prefilled syringe (type I glass cartridge closed with a bromobutyl rubber stopper) with 1 mL of solvent.

Winrevair 60 mg powder and solvent for solution for injection

2 mL capacity, type I glass vial sealed with a bromobutyl rubber stopper with polymer coating and aluminium seal with burgundy polypropylene flip-off cap containing 60 mg of sotatercept.

Prefilled syringe (type I glass cartridge closed with a bromobutyl rubber stopper) with 1.3 mL of solvent.

Winrevair powder and solvent for solution for injection is available as the following pack sizes:

- Kits containing 1 vial with 45 mg powder, 1 prefilled syringe with 1.0 mL solvent, 1 dosing syringe with 0.1 mL graduations, 1 vial adaptor (13 mm), 1 needle for injection and 4 alcohol wipes.
- Kits containing 2 vials with 45 mg powder, 2 prefilled syringes with 1.0 mL solvent, 1 dosing syringe with 0.1 mL graduations, 2 vial adaptors (13 mm), 1 needle for injection and 8 alcohol wipes.
- Kits containing 1 vial with 60 mg powder, 1 prefilled syringe with 1.3 mL solvent, 1 dosing syringe with 0.1 mL graduations, 1 vial adaptor (13 mm), 1 needle for injection and 4 alcohol

wipes.
- Kits containing 2 vials with 60 mg powder, 2 prefilled syringes with 1.3 mL solvent, 1 dosing syringe with 0.1 mL graduations, 2 vial adaptors (13 mm), 1 needle for injection and 8 alcohol wipes.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Selecting the appropriate product kit

If a patient's weight requires the use of two 45 mg or two 60 mg vials, a 2-vial kit should be used instead of two 1-vial kit to eliminate the need for multiple injections (see section 6.5).

Reconstitution and administration instructions

Winrevair powder and solvent for solution for injection should be reconstituted before use and administered as a single injection according to patient weight (see section 4.2).

See the separate Instructions for Use booklet provided in the kit for detailed step by step instructions on how to prepare and administer the medicinal product. An overview of the reconstitution and administration instructions is provided below.

Reconstitution
- Remove the kit from the refrigerator and wait 15 minutes to allow the prefilled syringe(s) and medicinal product to come to room temperature prior to preparation.
- Check the vial to ensure the medicinal product is not expired. The powder should be white to off-white and may look like a whole or broken up cake.
- Remove the lid from the vial containing the powder and swab the rubber stopper with an alcohol wipe.
- Attach the vial adaptor to the vial.
- Visually inspect the prefilled syringe for any damage or leaks and the sterile water inside to ensure there are no visible particles.
- Break off the cap of the prefilled syringe and attach the syringe to the vial adaptor.
- Inject all of the sterile water from the attached syringe into the vial containing the powder:
  - The prefilled syringe provided with the vial 45 mg contains 1.0 mL of sterile water.
  - The prefilled syringe provided with the vial 60 mg contains 1.3 mL of sterile water.

  After reconstitution, the 45 mg vial can only provide up to a dose of 0.9 mL of medicinal product and the 60 mg vial can only provide up to a dose of 1.2 mL of medicinal product. The final concentration after reconstitution is 50 mg/mL.
- Gently swirl the vial to reconstitute the medicinal product. Do not shake or vigorously agitate.
- Allow the vial to stand for up to 3 minutes to allow bubbles to disappear.
- Visually inspect the reconstituted solution. When properly mixed, the reconstituted solution should be clear to opalescent and colourless to slightly brownish-yellow, and should not have clumps or powder.
- Unscrew the syringe from the vial adaptor and discard the emptied syringe into a sharps container.
- If prescribed a 2-vial kit, repeat the steps within this section to prepare the second vial.
- Use the reconstituted solution as soon as possible, but no later than 4 hours after reconstitution.

Dosing syringe preparation
- Before preparing the dosing syringe, visually inspect the reconstituted solution. The reconstituted solution should be clear to opalescent and colourless to slightly brownish-yellow,

and should not have clumps or powder.
- Swab the vial adaptor with an alcohol wipe.
- Remove the dosing syringe from its packaging and attach the syringe to the vial adaptor.
- Turn the syringe and vial upside-down and withdraw the appropriate volume for injection, based on the patient's weight.
    - If the dose amount requires the use of two vials, withdraw the entire contents of the first vial and slowly transfer the entire contents into the second vial, to ensure dose accuracy.
    - Turn the syringe and vial upside-down and withdraw the required amount of medicinal product.
- If necessary, push the plunger in to remove excess medicinal product or air from the syringe.
- Remove the syringe from the vial adaptor and attach the needle.

Administration
Winrevair is to be administered as a single subcutaneous injection.
- Select the injection site on the abdomen (at least 5 cm away from navel), upper thigh, or upper arm and swab with an alcohol wipe. Select a new site for each injection that is not scarred, tender, or bruised.
    - For administration by the patient or caregiver, train them to inject only in the abdomen or upper thigh (see **"Instructions for Use"** booklet).
- Perform subcutaneous injection.
- Discard the emptied syringe into a sharps container. Do not reuse the syringe.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

See section 4.4 for instructions on the traceability of biological medicinal products.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Winrevair 45 mg powder for solution for injection

Winrevair 60 mg powder for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Winrevair 45 mg powder for solution for injection

Each vial contains 45 mg of sotatercept. After reconstitution, each mL of solution contains 50 mg sotatercept.

Winrevair 60 mg powder for solution for injection

Each vial contains 60 mg of sotatercept. After reconstitution, each mL of solution contains 50 mg sotatercept.

Sotatercept is a recombinant homodimeric fusion protein consisting of the extracellular domain of human activin receptor type IIA (ActRIIA) linked to the Fc domain of human IgG1, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection (powder for injection).

White to off-white powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Winrevair, in combination with other pulmonary arterial hypertension (PAH) therapies, is indicated for the treatment of PAH in adult patients with WHO Functional Class (FC) II to III, to improve exercise capacity (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Winrevair treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the diagnosis and treatment of PAH.

Posology

Winrevair is administered once every 3 weeks as a single subcutaneous injection according to patient weight.

Recommended starting dose
Haemoglobin (Hgb) and platelet count should be obtained prior to the first dose (see section 4.4). Initiation of treatment is contraindicated if platelet count is consistently < 50 x 10^9/L (see section 4.3).

Treatment is initiated with a single dose of 0.3 mg/kg (see Table 1).

Table 1: Injection volume for dose of 0.3 mg/kg

Patient weight range (kg)	Injection volume (mL)*	Pack type
30.0 – 40.8	0.2	Pack containing 1 x 45 mg vial
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	Pack containing 1 x 60 mg vial
174.2 – 180.0	1.1	

*The concentration of the reconstituted solution is 50 mg/mL (see section 6.6)

Recommended target dose
Three weeks after a single starting dose of 0.3 mg/kg, the dose should be escalated to the recommended target dose of 0.7 mg/kg after verifying acceptable Hgb and platelet count (see section 4.2 *"Dose adjustments due to increase in haemoglobin or decreased platelet count"*). Treatment should be continued at 0.7 mg/kg every 3 weeks unless dose adjustments are required.

Table 2: Injection volume for dose of 0.7 mg/kg

Patient weight range (kg)	Injection volume (mL)*	Pack type
30.0 – 31.7	0.4	Pack containing 1 x 45 mg vial
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	Pack containing 1 x 60 mg vial
74.7 – 81.7	1.1	
81.8 – 88.9	1.2	
89.0 – 96.0	1.3	Pack containing 2 x 45 mg vials
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	Pack containing 2 x 60 mg vials
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 and above	2.4	

*The concentration of the reconstituted solution is 50 mg/mL (see section 6.6)

Dose adjustments due to increase in haemoglobin or decreased platelet count
Hgb and platelet count should be monitored for the first 5 doses, or longer if values are unstable. Thereafter, Hgb and platelet count should be verified every 3 to 6 months and the dose adjusted if necessary (see sections 4.4 and 4.8).

Treatment should be delayed for 3 weeks (i.e., one dose delay) if any of the following occur:

- Hgb increases > 1.24 mmol/L (2 g/dL) from the previous dose and is above the ULN.
- Hgb increases > 2.48 mmol/L (4 g/dL) from baseline.
- Hgb increases > 1.24 mmol/L (2 g/dL) above ULN.
- Platelet count decreases < 50 x 10^9/L.

Hgb and platelet count should be obtained again before reinitiating treatment.

For treatment delays lasting > 9 weeks, treatment should be restarted at 0.3 mg/kg, and the dose should be escalated to 0.7 mg/kg after verifying acceptable Hgb and platelet count.

For treatment delays lasting > 9 weeks due to platelet counts consistently < 50 x 10^9/L, the physician should carry out a benefit/risk re-evaluation for the patient before reinitiating treatment.

Missed dose
If a dose is missed, administer as soon as possible. If the missed dose is not taken within 3 days of the scheduled date, adjust the schedule to maintain 3-week dosing intervals.

Elderly
No dose adjustment is required in elderly patients ≥ 65 years old (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment is required based on renal impairment (see section 5.2). Sotatercept has not been studied in PAH patients with severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate (eGFR) <30 mL/min/1.73m^2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is required based on hepatic impairment (Child-Pugh Classification A to C). Sotatercept has not been studied in patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of Winrevair in children and adolescents below 18 years of age have not yet been established. No data are available (see section 5.3).

Method of administration

Winrevair is for single use only.

It should be reconstituted before use. The reconstituted medicinal product is a clear to opalescent and colourless to slightly brownish-yellow solution.

Winrevair should be administered by subcutaneous injection in the abdomen (at least 5 cm away from navel), upper arm, or upper thigh. It should not be injected into sites that are scarred, tender, or bruised. The same injection site should not be used on two consecutive injections.

Refer to section 6.6 for instructions on the proper preparation and administration of Winrevair.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Patients with platelet counts consistently < 50 x 10^9/L before initiating treatment.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Erythrocytosis

Increases in Hgb have been observed in patients during treatment with sotatercept. Severe erythrocytosis may increase the risk of thromboembolic events and hyperviscosity syndrome. Use caution in patients with erythrocytosis who are at increased risk of thromboembolic events. Hgb should be monitored before each dose for the first 5 doses, or longer if values are unstable, and every 3 to 6 months thereafter to determine if dose adjustments are required (see sections 4.2 and 4.8).

Severe thrombocytopenia

Decreased platelet count has been observed in some patients taking sotatercept including severe thrombocytopenia (platelet count < 50 x 10^9/L). Thrombocytopenia was reported more frequently in patients also receiving prostacyclin infusion (21.5%) compared to patients not receiving prostacyclin infusion (3.1%) (see section 4.8). Severe thrombocytopenia may increase the risk of bleeding events. Platelet count should be monitored before each dose for the first 5 doses, or longer if values are unstable, and every 3 to 6 months thereafter to determine whether dose adjustments are required (see section 4.2).

Serious bleeding

In clinical studies, serious bleeding events (including gastrointestinal, intracranial haemorrhage) have been observed in 4.3% of patients during treatment with sotatercept (see section 4.8).
Patients with serious bleeding events were more likely to be on prostacyclin background therapy and/or antithrombotic agents, have low platelet count, or be 65 years of age or older. Patients should be advised about any signs and symptoms of blood loss. A physician should evaluate and treat bleeding events accordingly. Sotatercept should not be administered if the patient is experiencing a serious bleeding event.

Limitation of the clinical data

The clinical studies did not include participants with human immunodeficiency virus (HIV)-, portal hypertension-, schistosomiasis-, or pulmonary veno occlusive disease (PVOD)-associated PAH.

Excipients with known effect

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium free'.

This medicinal product contains 0.20 mg of polysorbate 80 in each mL of reconstituted solution. Polysorbates may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Pregnancy testing is recommended for women of childbearing potential before starting treatment. Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment and for at least 4 months after the last dose if treatment is discontinued (see section 5.3).

Pregnancy

There are no data from the use of sotatercept in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (increases in post-implantation losses, reduction in foetal body weights, and delays in ossification) (see section 5.3).

Winrevair is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether sotatercept/metabolites are excreted in human milk. A risk to newborns/infants cannot be excluded.

Breast-feeding should be discontinued during treatment and for 4 months after the last dose of treatment.

Fertility

Based on findings in animals, sotatercept may impair female and male fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Sotatercept has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The most frequently reported adverse reactions were headache (24.5%), epistaxis (22.1%), telangiectasia (16.6%), diarrhoea (15.3%), dizziness (14.7%), rash (12.3%), and thrombocytopenia (10.4%).

The most frequently reported serious adverse reactions were thrombocytopenia (< 1%) and epistaxis (< 1%).

The most common adverse reactions leading to discontinuation were epistaxis and telangiectasia.

Tabulated list of adverse reactions

The safety of sotatercept was evaluated in the pivotal study STELLAR, a placebo-controlled study of 163 patients with PAH treated with sotatercept (see section 5.1). The median duration of treatment with sotatercept was 313 days.

The adverse reactions reported with sotatercept are listed in the table below by MedDRA system organ class and by frequency. Frequencies are defined as very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000), and very rare (< 1/10 000).

Table 3: Adverse reactions

System organ class	Frequency	Adverse reaction
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Thrombocytopenia[1,2] Increased haemoglobin[1]
Nervous system disorders	Very common	Dizziness Headache
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Epistaxis
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea
	Common	Gingival bleeding
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Telangiectasia[1] Rash
	Common	Erythema
General disorders and administration site conditions	Common	Injection site pruritus
Investigations	Common	Increased blood pressure[1,3]

[1] See description of selected adverse reactions
[2] Includes 'thrombocytopenia' and 'platelet count decreased'
[3] Includes 'hypertension', 'blood pressure diastolic increased' and 'blood pressure increased'

Description of selected adverse reactions

Increased haemoglobin
In STELLAR, adverse reactions of increased Hgb ('haemoglobin increased' and 'polycythaemia') were reported in 8.6% of patients taking sotatercept. Based on laboratory data, moderate elevations in Hgb (> 1.24 mmol/L (2 g/dL) above ULN) occurred in 15.3% of patients taking sotatercept. Increases in Hgb were managed by dose adjustments (see sections 4.2 and 4.4).

Thrombocytopenia
Thrombocytopenia ('thrombocytopenia' and 'platelet count decreased') was reported in 10.4% of patients taking sotatercept. Severe reduction in platelet count < 50 x 10^9/L occurred in 2.5% of patients taking sotatercept. Thrombocytopenia was reported more frequently in patients also receiving prostacyclin infusion (21.5%) compared to patients not receiving prostacyclin infusion (3.1%). Thrombocytopenia was managed by dose adjustments (see sections 4.2 and 4.4).

Telangiectasia
Telangiectasia was observed in 16.6% of patients taking sotatercept. The median time to onset was 18.6 weeks. Discontinuations of treatment due to telangiectasia were 1% in the sotatercept group.

Increased blood pressure
Increased blood pressure was reported in 4.3% of patients taking sotatercept. In patients taking sotatercept, mean systolic blood pressure increased from baseline by 2.2 mmHg and diastolic blood pressure increased by 4.9 mmHg at 24 weeks.

Elderly

With the exception of bleeding events (a collective group of adverse events of clinical interest), there were no differences in safety between the < 65-year-old and ≥ 65-year-old subgroups. Bleeding events occurred more commonly in the older sotatercept subgroup (52% vs 31.9% in patients < 65-year-old); however, there was no notable imbalance between age categories for any specific bleeding event. Serious bleeding occurred in 3.6% of patients < 65-year-old and in 8.0% of patients ≥ 65-year-old taking sotatercept.

Long-term safety data

Long-term safety data are available from pooled phase 2 and phase 3 clinical studies (n=431). The median duration of exposure was 657 days. The safety profile was generally similar to that observed in the pivotal STELLAR study.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In a phase 1 healthy volunteer study, one participant dosed at 1 mg/kg of sotatercept experienced increased Hgb associated with symptomatic hypertension that improved with phlebotomy.

In the event of overdose in a patient with PAH, increases in Hgb and blood pressure should be closely monitored, and supportive care should be provided as appropriate (see sections 4.2 and 4.4). Sotatercept is not dialyzable during haemodialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antihypertensives, antihypertensives for pulmonary arterial hypertension.
ATC code: C02KX06

Mechanism of action

Sotatercept is an activin signalling inhibitor with high selectivity for Activin-A, a dimeric glycoprotein which belongs to the transforming growth factor-β (TGF-β) superfamily of ligands. Activin-A binds to the activin receptor type IIA (ActRIIA) regulating key signalling for inflammation, cell proliferation, apoptosis, and tissue homeostasis.

Activin-A levels are increased in PAH patients. Activin binding to ActRIIA promotes proliferative signalling while there is a decrease in anti-proliferative bone morphogenetic protein receptor type II (BMPRII) signalling. The imbalance of ActRIIA-BMPRII signalling underlying PAH results in vascular cell hyperproliferation, causing pathological remodelling of the pulmonary arterial wall, narrowing the arterial lumen, increasing pulmonary vascular resistance, and leads to increased pulmonary artery pressure and right ventricular dysfunction.

Sotatercept consists of a recombinant homodimeric activin receptor type IIA-Fc (ActRIIA-Fc) fusion protein, which acts as a ligand trap that scavenges excess Activin-A and other ligands for ActRIIA to inhibit activin signalling. As a result, sotatercept rebalances the pro-proliferative (ActRIIA/Smad2/3-mediated) and anti-proliferative (BMPRII/Smad1/5/8-mediated) signalling to modulate vascular proliferation.

Pharmacodynamic effects

A phase 2 clinical study (PULSAR) assessed pulmonary vascular resistance (PVR) in patients with PAH after 24 weeks of treatment with sotatercept. The decrease from baseline in PVR was significantly greater in the sotatercept 0.7 mg/kg and 0.3 mg/kg groups compared with the placebo group. The placebo-adjusted least squares (LS) mean difference from baseline was -269.4 dyn*sec/cm^5 (95% CI: -365.8, -173.0) for the sotatercept 0.7 mg/kg group and -151.1 dyn*sec/cm^5 (95% CI: -249.6, -52.6) for the sotatercept 0.3 mg/kg group.

In rat models of PAH, a sotatercept analogue reduced expression of pro-inflammatory markers at the pulmonary arterial wall, reduced leucocyte recruitment, inhibited proliferation of endothelial and smooth muscle cells, and promoted apoptosis in diseased vasculature. These cellular changes were associated with thinner vessel walls, reversed arterial and right ventricular remodelling, and improved haemodynamics.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of sotatercept was evaluated in adult patients with PAH in the pivotal STELLAR study. STELLAR was a double-blind, placebo-controlled, multicentre, parallel-group clinical study in which 323 patients with PAH (WHO Group 1 Functional Class II or III) were randomised 1:1 to sotatercept (starting dose 0.3 mg/kg escalated to target dose 0.7 mg/kg) (n=163) or placebo (n=160) administered subcutaneously once every 3 weeks. Patients continued their treatment assignment in the long-term double-blind treatment period until all patients completed Week 24.

Participants in this study were adults with a median age of 48.0 years (range: 18 to 82 years), of which 16.7% were ≥ 65 years of age. Median weight was 68.2 kg (range: 38.0 to 141.3 kg); 89.2% of participants were White, and 79.3% were not Hispanic or Latino; and 79.3% were female. The most common PAH aetiologies were idiopathic PAH (58.5%), heritable PAH (18.3%), and PAH associated with connective tissue diseases (14.9%), PAH associated with simple congenital heart disease with repaired systemic-to-pulmonary shunts (5%), or drug or toxin-induced PAH (3.4%). The mean time since PAH diagnosis to screening was 8.76 years.

Most participants were receiving either triple (61.3%) or double (34.7%) background PAH therapy, and more than one-third (39.9%) were receiving prostacyclin infusions. The proportions of participants in WHO FC II was 48.6% and in WHO FC III was 51.4%. The STELLAR study excluded patients diagnosed with HIV-associated PAH, PAH associated with portal hypertension, schistosomiasis-associated PAH, and PVOD.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline at Week 24 in 6-Minute Walk Distance (6MWD). In the sotatercept treatment group, the median of the placebo-adjusted change in 6MWD from baseline at Week 24 was 40.8 meters (95% CI: 27.5, 54.1; $p < 0.001$). The median of the placebo-adjusted changes in 6MWD at Week 24 were also evaluated in subgroups. The treatment effect was consistent across the different subgroups including sex, PAH diagnostic group, background therapy at baseline, prostacyclin infusion therapy at baseline, WHO FC, and baseline PVR.

The secondary endpoints included improvements in multicomponent improvement (MCI), PVR, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), WHO FC, time to death or first occurrence of clinical worsening events.

MCI was a pre-defined endpoint measured by the proportion of patients achieving all three of the following criteria at Week 24 relative to baseline: improvement in 6MWD (increase ≥ 30 m), improvement in NT-proBNP (decrease in NT-proBNP ≥ 30% or maintenance/achievement of NT-proBNP level < 300 ng/L), and improvement in WHO FC or maintenance of WHO FC II.

Disease progression was measured by the time to death or first occurrence of a clinical worsening event. Clinical worsening events included worsening-related listing for lung and/or heart transplant, need to initiate rescue therapy with an approved background PAH therapy or the need to increase the dose of infusion prostacyclin by ≥ 10%, need for atrial septostomy, hospitalisation for worsening PAH (≥ 24 hours), or deterioration of PAH (worsened WHO FC and decrease in 6MWD ≥ 15% with both events occurring at the same time or different times). Clinical worsening events and death were captured until the last patient completed the Week 24 visit (data up to the data cutoff; median duration of exposure 33.6 weeks).

At Week 24, 38.9% of sotatercept-treated patients showed improvement in MCI versus 10.1% in the placebo group ($p < 0.001$). The median treatment difference in PVR between sotatercept and placebo group was -234.6 dyn*sec/cm^5 (95% CI: -288.4, -180.8; $p <0.001$). The median treatment difference in NT-proBNP between the sotatercept and placebo groups was -441.6 pg/mL (95% CI: -573.5, -309.6; $p < 0.001$). Improvement in WHO FC from baseline occurred in 29% of patients in sotatercept versus 13.8% in placebo ($p < 0.001$).

Treatment with sotatercept resulted in an 82% reduction (HR 0.182, 95% CI: 0.075, 0.441; $p <0.001$) in the occurrence of death or clinical worsening events compared to placebo (see Table 4). The treatment effect of sotatercept versus placebo started by Week 10 and continued for the duration of the study.

Table 4: Death or clinical worsening events

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
Total number of subjects who experienced death or at least one clinical worsening event, n (%)	29 (18.1)	7 (4.3)
Assessment of death or first occurrence of clinical worsening events*, n (%)		
Death	6 (3.8)	2 (1.2)
Worsening-related listing for lung and/or heart transplant	1 (0.6)	1 (0.6)
Need for atrial septostomy	0 (0.0)	0 (0.0)
PAH-specific hospitalisation (≥24 hours)	8 (5.0)	0 (0.0)
Deterioration of PAH†	15 (9.4)	4 (2.5)

* A subject can have more than one assessment recorded for their first event of clinical worsening. There were 2 participants receiving placebo and no participant receiving sotatercept who had more than one assessment recorded for their first event of clinical worsening. This analysis excluded the component "need to initiate rescue therapy with an approved PAH therapy or need to increase the dose of infusion prostacyclin by 10% or more".

† Deterioration of PAH is defined by both of the following events occurring at any time, even if they began at different times, as compared to their baseline values: (a) Worsened WHO functional class (II to III, III to IV, II to IV, etc.); and (b) Decrease in 6MWD by ≥ 15% (confirmed by two 6MWTs at least 4 hours apart but no more than one week).
N = number of subjects in FAS population; n = number of subjects in the category. Percentages are calculated as (n/N)*100.

Immunogenicity

At Week 24 in STELLAR, anti-drug antibodies (ADA) were detected in 44/163 (27%) of patients taking sotatercept. Among these 44 patients, 12 tested positive for neutralising antibodies against sotatercept. No evidence of ADA impact on pharmacokinetics, efficacy or safety was observed.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Winrevair in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of pulmonary arterial hypertension (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

In patients with PAH, the geometric mean (%Coefficient of variation (CV %)) steady-state AUC and steady-state peak concentration (C_{max}) at the dose of 0.7 mg/kg every 3 weeks were 171.3 mcg×d/mL (34.2%) and 9.7 mcg/mL (30%), respectively. Sotatercept AUC and C_{max} increase proportionally with dose. Steady state is achieved after approximately 15 weeks of treatment. The accumulation ratio of sotatercept AUC was approximately 2.2.

Absorption

The subcutaneous (SC) formulation has an absolute bioavailability of approximately 66% based on population pharmacokinetics analysis. The maximum sotatercept concentration is achieved at a median time to peak drug concentration (T_{max}) of approximately 7 days (range from 2 to 8 days) after multiple dosing every 4 weeks.

Distribution

The central volume of distribution (CV%) of sotatercept is approximately 3.6 L (24.7%). The peripheral volume of distribution (CV%) is approximately 1.7 L (73.3%).

Biotransformation

Sotatercept is catabolised by general protein degradation processes.

Elimination

Sotatercept clearance is approximately 0.18 L/day. The geometric mean terminal half-life (CV%) is approximately 21 days (33.8%).

Specific populations

Age, sex, and ethnic origin
No clinically significant differences in sotatercept pharmacokinetics (PK) were observed based on age (18 to 81 years of age), sex, or ethnic origin (82.9% Caucasian, 3.1% Black, 7.1% Asian, and 6.9% other).

Body weight
The clearance and central volume of distribution of sotatercept increase with increasing body weight. The recommended weight-based dosing regimen results in consistent sotatercept exposures.

Renal impairment
Sotatercept pharmacokinetics was comparable in PAH patients with mild to moderate renal impairment (eGFR ranging from 30 to 89 mL/min/1.73m^2) to those with normal renal function (eGFR ≥90 mL/min/1.73m^2). Additionally, sotatercept PK is comparable between non-PAH end-stage renal disease (ESRD) patients and patients with normal renal function. Sotatercept is not dialyzable during haemodialysis. Sotatercept has not been studied in PAH patients with severe renal impairment (eGFR <30 mL/min/1.73m^2).

Hepatic impairment
Sotatercept has not been studied in PAH patients with hepatic impairment (Child-Pugh Classification A to C). Hepatic impairment is not expected to influence sotatercept metabolism since sotatercept is metabolised via cellular catabolism.

5.3 Preclinical safety data

No carcinogenicity or mutagenicity studies have been conducted with sotatercept.

Repeat dose toxicity

In rats and monkeys, the longest SC toxicity studies were 3 months and 9 months in duration, respectively. In rats, adverse findings included efferent duct/testicular degeneration, adrenal gland congestion/necrosis, and membranoproliferative glomerulonephritis and tubulointerstitial nephritis in the kidneys. Kidney changes were not reversible following a 1-month recovery period. In monkeys, adverse changes included increased interstitial matrix at the corticomedullary junction, decreased glomerular tuft size, glomerulonephritis and tubulointerstitial nephritis in the kidney. Kidney changes in monkeys partially resolved following a 3-month recovery period. At the no observed adverse effect level (NOAEL) in rats and monkeys, sotatercept exposures were ≤2-times the clinical exposure at the maximum recommended human dose (MRHD). Other findings that occurred at clinical exposure margins in monkeys included hepatic inflammatory infiltrates, lymphoid depletion in spleen, and inflammatory infiltrates in the choroid plexus.

Reproductive toxicity

In a female fertility study, oestrous cycle duration was increased, pregnancy rates were decreased, there were increases in pre-implantation and post-implantation loss and reductions in live litter size. At the NOAEL for female fertility endpoints, sotatercept exposure was 2-times the clinical AUC at the MRHD.

In males, there were non-reversible histologic changes in the efferent ducts, testes, and epididymides. Histomorphologic changes in rat testes correlated to decreased fertility index that reversed during the 13-week treatment-free period. A NOAEL for testicular histologic changes was not established and the NOAEL for male fertility functional changes provides a systemic exposure 2-times the clinical exposure at the MRHD.

In embryo-fetal developmental toxicity studies, effects in rats and rabbits included reductions in numbers of live foetuses and fetal body weights, delays in ossification, and increases in resorptions and post-implantation losses. In rats only, there were also skeletal variations (increased number of supernumerary ribs and changes in the number of thoracic or lumbar vertebrae). At the NOAEL in rats and rabbits, sotatercept exposures were 2-times and 0.4-times, respectively, the clinical exposure at the MRHD.

In a pre- and postnatal development study in rats, no sotatercept related adverse effects were observed in first filial generation (F1) pups from dams dosed during gestation at estimated exposures up to 2-times the MRHD. In F1 pups from dams dosed during lactation, decreases in pup weight correlated with delays in sexual maturation. The NOAEL for effects on growth and maturation in pups provides a systemic exposure 0.6-times the clinical exposure at the MRHD.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder

Citric acid monohydrate (E330)
Sodium citrate (E331)
Polysorbate 80 (E433)
Sucrose

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial

3 years

After reconstitution

Biochemical and biophysical in-use stability has been demonstrated for 4 hours at 30 °C.

From a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately or no longer than 4 hours after reconstitution.

If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Winrevair 45 mg powder for solution for injection

2 mL capacity, type I glass vial sealed with a bromobutyl rubber stopper with polymer coating and aluminium seal with lime polypropylene flip-off cap containing 45 mg of sotatercept.

Winrevair 60 mg powder for solution for injection

2 mL capacity, type I glass vial sealed with a bromobutyl rubber stopper with polymer coating and aluminium seal with burgundy polypropylene flip-off cap containing 60 mg of sotatercept.

Winrevair powder for solution for injection is available as the following pack sizes:

- Pack containing 1 vial with 45 mg powder
- Pack containing 2 vials with 45 mg powder
- Pack containing 1 vial with 60 mg powder
- Pack containing 2 vials with 60 mg powder

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Selecting the appropriate product pack

If a patient's weight requires the use of two 45 mg or two 60 mg vials, a 2-vial pack should be used instead of two 1-vial pack to eliminate the need for multiple injections (see section 6.5).

Reconstitution and administration instructions

Winrevair powder for solution for injection should be reconstituted before use and administered as a single injection according to patient weight (see section 4.2).

Reconstitution

- Remove the pack from the refrigerator and wait 15 minutes to allow the medicinal product to come to room temperature prior to preparation.
- Check the vial to ensure the medicinal product is not expired. The powder should be white to off-white and may look like a whole or broken up cake.
- Remove the lid from the vial containing the powder and swab the rubber stopper with an alcohol wipe.
- Reconstitute the content of the vial with sterile water:
  - For each vial of Winrevair 45 mg, inject 1.0 mL of sterile water
  - For each vial of Winrevair 60 mg, inject 1.3 mL of sterile water

  After reconstitution, the 45 mg vial can only provide up to a dose of 0.9 mL of medicinal product and the 60 mg vial can only provide up to a dose of 1.2 mL of medicinal product. The final concentration after reconstitution is 50 mg/mL.
- Gently swirl the vial to reconstitute the medicinal product. Do not shake or vigorously agitate.
- Allow the vial to stand for up to 3 minutes to allow bubbles to disappear.
- Visually inspect the reconstituted solution. When properly mixed, the reconstituted solution should be clear to opalescent and colourless to slightly brownish-yellow, and should not have

clumps or powder.
- If prescribed a 2-vial pack, repeat the steps within this section to prepare the second vial.
- Use the reconstituted solution as soon as possible, but no later than 4 hours after reconstitution.

Administration
Winrevair is to be administered as a single subcutaneous injection.
- Before preparing the dosing syringe, visually inspect the reconstituted solution. The reconstituted solution should be clear to opalescent and colourless to slightly brownish-yellow, and should not have clumps or powder.
- Withdraw the appropriate volume for injection from one or two vials, based on the patient's weight.
- Select the injection site on the abdomen (at least 5 cm away from navel), upper thigh, or upper arm and swab with an alcohol wipe. Select a new site for each injection that is not scarred, tender, or bruised.
- Perform subcutaneous injection.
- Discard the emptied syringe into a sharps container. Do not reuse the syringe.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

See section 4.4 for instructions on the traceability of biological medicinal products.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Abbvie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester, MA 01605
USA

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

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

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING – OUTER CARTON

Kit with one 45 mg vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Winrevair 45 mg powder and solvent for solution for injection
sotatercept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 45 mg of sotatercept. The concentration of the reconstituted solution is 50 mg/mL and 0.9 mL can be withdrawn.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: citric acid monohydrate (E330), sodium citrate (E331), polysorbate 80 (E433), sucrose, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

1 vial 45 mg (powder), 1 prefilled syringe (solvent), 1 vial adaptor, 1 dosing syringe, 1 needle, 4 alcohol wipes

45 mg



5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Read the package leaflet and booklet before use.
For single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1850/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Winrevair 45 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

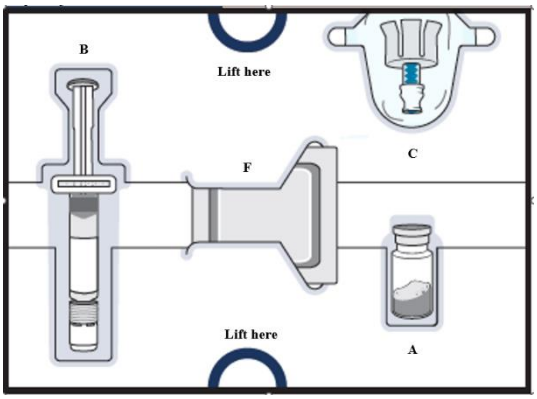
18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

19. OTHER – PARTICULARS TO APPEAR ON THE INNER FLAP OF THE CARTON

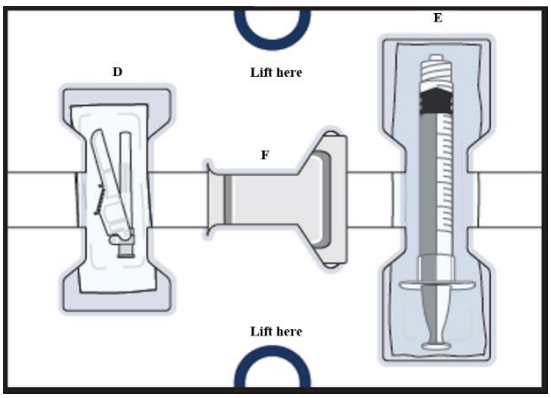
Top tray
Items in top tray are for mixing the medicine.

A Medicine vial
B Prefilled syringe (solvent)
C Vial adaptor
F Alcohol wipes



Bottom tray
Items in bottom tray are for injecting the medicine.

D Needle
E Dosing syringe for injection
F Alcohol wipes



Important: Do not use **Winrevair** until your healthcare professional has shown you or your caregiver the right way to prepare and inject this medicine. Please read the **Instructions for Use** before using Winrevair.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON TOP TRAY OF THE CARTON

Kit with one 45 mg vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

4. BATCH NUMBER

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

A
B
C
F

Lift here

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BOTTOM TRAY OF THE CARTON

Kit with one 45 mg vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

4. BATCH NUMBER

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

D
E
F

Lift here

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON VIAL LABEL

Kit with one 45 mg vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Winrevair 45 mg powder for injection
sotatercept
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

45 mg

6. OTHER

MSD

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON PREFILLED SYRINGE LABEL

Kit with one 45 mg vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Solvent for Winrevair 45 mg

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 mL

6. OTHER

MSD

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING – OUTER CARTON

Kit with two 45 mg vials

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Winrevair 45 mg powder and solvent for solution for injection
sotatercept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 45 mg of sotatercept. The concentration of the reconstituted solution is 50 mg/mL and 1.8 mL can be withdrawn.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: citric acid monohydrate (E330), sodium citrate (E331), polysorbate 80 (E433), sucrose, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

2 vials 45 mg (powder), 2 prefilled syringes (solvent), 2 vial adaptors, 1 dosing syringe, 1 needle, 8 alcohol wipes



5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Read the package leaflet and booklet before use.
For single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1850/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Winrevair 2 x 45 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

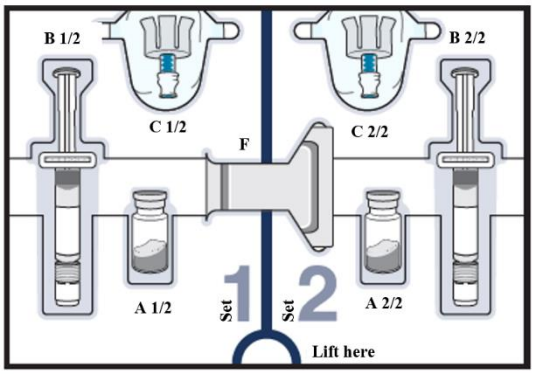
18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

19. OTHER – PARTICULARS TO APPEAR ON THE INNER FLAP OF THE CARTON

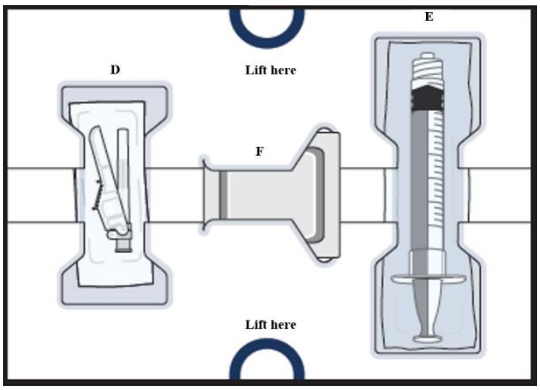
Top tray
Items in top tray are for mixing the medicine.

A Medicine vial
B Prefilled syringe (solvent)
C Vial adaptor
F Alcohol wipes



Bottom tray
Items in bottom tray are for injecting the medicine.

D Needle
E Dosing syringe for injection
F Alcohol wipes



Important: Do not use **Winrevair** until your healthcare professional has shown you or your caregiver the right way to prepare and inject this medicine. Please read the **Instructions for Use** before using Winrevair.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON TOP TRAY OF THE CARTON

Kit with two 45 mg vials

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

4. BATCH NUMBER

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

Set 1
1/2 A
1/2 B
1/2 C

F

Set 2
2/2 A
2/2 B
2/2 C

Lift here

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BOTTOM TRAY OF THE CARTON

Kit with two 45 mg vials

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

4. BATCH NUMBER

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

D
E
F

Lift here

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON VIAL LABEL

Kit with two 45 mg vials

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Winrevair 45 mg powder for injection
sotatercept
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

45 mg

6. OTHER

MSD

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON PREFILLED SYRINGE LABEL

Kit with two 45 mg vials

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Solvent for Winrevair 45 mg

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 mL

6. OTHER

MSD

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING - OUTER CARTON

Kit with one 60 mg vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Winrevair 60 mg powder and solvent for solution for injection
sotatercept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 60 mg of sotatercept. The concentration of the reconstituted solution is 50 mg/mL and 1.2 mL can be withdrawn.

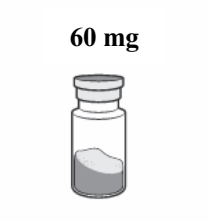
3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: citric acid monohydrate (E330), sodium citrate (E331), polysorbate 80 (E433), sucrose, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

1 vial 60 mg (powder), 1 prefilled syringe (solvent), 1 vial adaptor, 1 dosing syringe, 1 needle, 4 alcohol wipes



5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Read the package leaflet and booklet before use.
For single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1850/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Winrevair 60 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

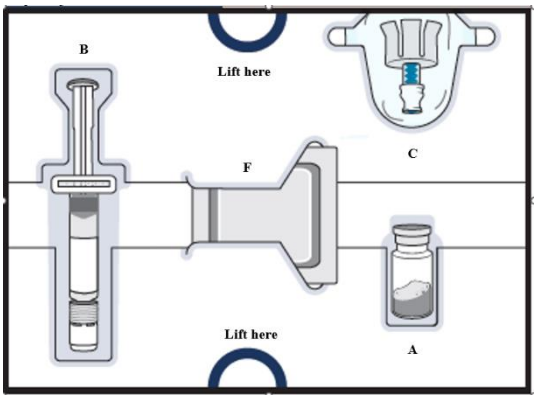
18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

19. OTHER – PARTICULARS TO APPEAR ON THE INNER FLAP OF THE CARTON

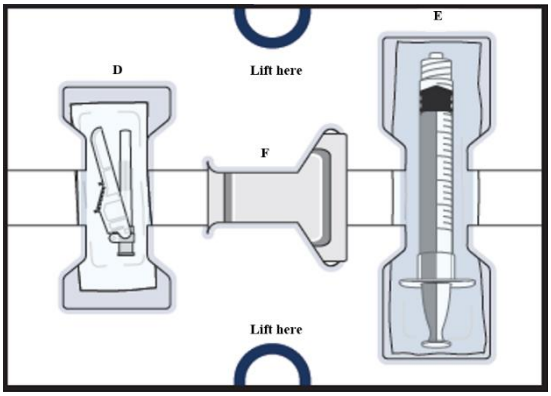
Top tray
Items in top tray are for mixing the medicine.

A Medicine vial
B Prefilled syringe (solvent)
C Vial adaptor
F Alcohol wipes



Bottom tray
Items in bottom tray are for injecting the medicine.

D Needle
E Dosing syringe for injection
F Alcohol wipes



Important: Do not use **Winrevair** until your healthcare professional has shown you or your caregiver the right way to prepare and inject this medicine. Please read the **Instructions for Use** before using Winrevair.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON TOP TRAY OF THE CARTON

Kit with one 60 mg vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

4. BATCH NUMBER

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

A
B
C
F

Lift here

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BOTTOM TRAY OF THE CARTON

Kit with one 60 mg vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

4. BATCH NUMBER

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

D
E
F

Lift here

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON VIAL LABEL

Kit with one 60 mg vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Winrevair 60 mg powder for injection
sotatercept
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

60 mg

6. OTHER

MSD

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON PREFILLED SYRINGE LABEL

Kit with one 60 mg vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Solvent for Winrevair 60 mg

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1.3 mL

6. OTHER

MSD

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING - OUTER CARTON

Kit with two 60 mg vials

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Winrevair 60 mg powder and solvent for solution for injection
sotatercept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 60 mg of sotatercept. The concentration of the reconstituted solution is 50 mg/mL and 2.4 mL can be withdrawn.

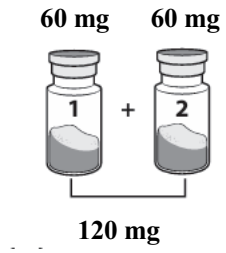
3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: citric acid monohydrate (E330), sodium citrate (E331), polysorbate 80 (E433), sucrose, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

2 vials 60 mg (powder), 2 prefilled syringes (solvent), 2 vial adaptors, 1 dosing syringe, 1 needle, 8 alcohol wipes



5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Read the package leaflet and booklet before use.
For single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1850/004

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Winrevair 2 x 60 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

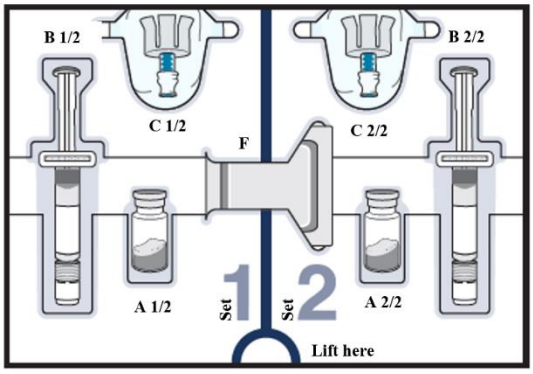
18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

19. OTHER – PARTICULARS TO APPEAR ON THE INNER FLAP OF THE CARTON

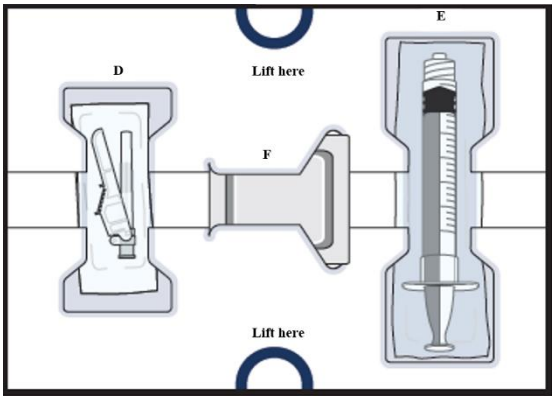
Top tray
Items in top tray are for mixing the medicine.

A Medicine vial
B Prefilled syringe (solvent)
C Vial adaptor
F Alcohol wipes



Bottom tray
Items in bottom tray are for injecting the medicine.

D Needle
E Dosing syringe for injection
F Alcohol wipes



Important: Do not use **Winrevair** until your healthcare professional has shown you or your caregiver the right way to prepare and inject this medicine. Please read the **Instructions for Use** before using Winrevair.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON TOP TRAY OF THE CARTON

Kit with two 60 mg vials

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

4. BATCH NUMBER

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

Set 1
1/2 A
1/2 B
1/2 C

F

Set 2
2/2 A
2/2 B
2/2 C

Lift here

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BOTTOM TRAY OF THE CARTON

Kit with two 60 mg vials

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

4. BATCH NUMBER

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

D
E
F

Lift here

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON VIAL LABEL

Kit with two 60 mg vials

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Winrevair 60 mg powder for injection
sotatercept
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

60 mg

6. OTHER

MSD

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON PREFILLED SYRINGE LABEL

Kit with two 60 mg vials

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Solvent for Winrevair 60 mg

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1.3 mL

6. OTHER

MSD

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING – OUTER CARTON

Pack with one 45 mg vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Winrevair 45 mg powder for solution for injection
sotatercept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 45 mg of sotatercept. The concentration of the reconstituted solution is 50 mg/mL and 0.9 mL can be withdrawn.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: citric acid monohydrate (E330), sodium citrate (E331), polysorbate 80 (E433), sucrose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for solution for injection

1 vial 45 mg

45 mg



5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Read the package leaflet before use.
For single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1850/005

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON VIAL LABEL

Pack with one 45 mg vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Winrevair 45 mg powder for injection
sotatercept
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

45 mg

6. OTHER

MSD

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING – OUTER CARTON

Pack with two 45 mg vials

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Winrevair 45 mg powder for solution for injection
sotatercept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 45 mg of sotatercept. The concentration of the reconstituted solution is 50 mg/mL and 1.8 mL can be withdrawn.

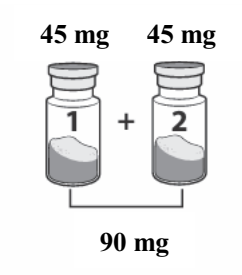
3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: citric acid monohydrate (E330), sodium citrate (E331), polysorbate 80 (E433), sucrose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for solution for injection

2 vials 45 mg



5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Read the package leaflet before use.
For single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1850/006

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON VIAL LABEL

Pack with two 45 mg vials

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Winrevair 45 mg powder for injection
sotatercept
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

45 mg

6. OTHER

MSD

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING – OUTER CARTON

Pack with one 60 mg vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Winrevair 60 mg powder for solution for injection
sotatercept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 60 mg of sotatercept. The concentration of the reconstituted solution is 50 mg/mL and 1.2 mL can be withdrawn.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: citric acid monohydrate (E330), sodium citrate (E331), polysorbate 80 (E433), sucrose

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for solution for injection.

1 vial 60 mg

60 mg



5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Read the package leaflet before use.
For single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1850/007

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON VIAL LABEL

Pack with one 60 mg vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Winrevair 60 mg powder for injection
sotatercept
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

60 mg

6. OTHER

MSD

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING – OUTER CARTON

Pack with two 60 mg vials

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Winrevair 60 mg powder for solution for injection
sotatercept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 60 mg of sotatercept. The concentration of the reconstituted solution is 50 mg/mL and 2.4 mL can be withdrawn.

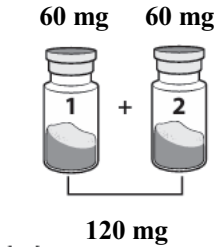
3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: citric acid monohydrate (E330), sodium citrate (E331), polysorbate 80 (E433), sucrose

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for solution for injection.

2 vials 60 mg



5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Read the package leaflet before use.
For single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1850/008

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON VIAL LABEL

Pack with two 60 mg vials

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Winrevair 60 mg powder for injection
sotatercept
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

60 mg

6. OTHER

MSD

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Winrevair 45 mg powder and solvent for solution for injection
Winrevair 60 mg powder and solvent for solution for injection
sotatercept

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Winrevair is and what it is used for
2. What you need to know before you use Winrevair
3. How to use Winrevair
4. Possible side effects
5. How to store Winrevair
6. Contents of the pack and other information

1. What Winrevair is and what it is used for

Winrevair contains the active substance sotatercept.

It is used with other therapies to treat pulmonary arterial hypertension (PAH) in **adults**. PAH is a type of high blood pressure in the arteries of your lungs. In PAH, these arteries get narrower, which makes it harder for the heart to pump blood through these vessels, and leads to symptoms like fatigue, dizziness, and difficulty breathing.

Winrevair acts on the causes of PAH responsible for the narrowing of the arteries of your lungs. This makes it easier for the heart to pump blood to your lungs and improves your ability to be physically active.

2. What you need to know before you use Winrevair

Do not use Winrevair
- if you are allergic to sotatercept or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- If the number of platelets in your blood is repeatedly very low.

Warnings and precautions
Winrevair can increase the levels of haemoglobin in your blood, decrease the number of platelets in your blood, or increase the risk of serious bleeding.

Talk to your doctor or pharmacist before and while using Winrevair if you have:
- **high levels of haemoglobin in your blood** (a protein in red blood cells that carries oxygen).

This can increase the chance of a blood clot forming that can block a blood vessel. Your doctor will check haemoglobin levels with regular blood tests before each of your first 5 doses of Winrevair, or longer before each dose if needed, and regularly while you are using this medicine.

- **low number of platelets in your blood** (blood cells that help blood to clot).
  This can cause easy bruising, continued bleeding from cuts and nosebleeds. Your doctor will check your number of platelets with regular blood tests before each of your first 5 doses of Winrevair, or longer before each dose if needed, and regularly while you are using this medicine. In case the number of platelets in your blood is repeatedly very low, your doctor will not start your treatment.

- **signs and symptoms of serious bleeding:**
  - persistent headache
  - nausea
  - weakness
  - black or tarry stool
  - blood in your stool
  - bright red blood from vomiting or coughing
  - persistent abdominal cramps
  - severe back pain
  - abnormally heavy menstrual bleeding

  These are signs and symptoms of serious bleeding that can happen if you take Winrevair and are more likely to happen if you take Winrevair with certain medicines. Your doctor will inform you on how to recognize them. Talk to your doctor if you notice any of these signs or symptoms. Serious bleeding could lead to hospitalisation, need for blood transfusion or other treatments, and could be life-threatening.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children and adolescents below the age of 18 years. It is not known if this medicine is safe and works in people under 18 years of age.

Other medicines and Winrevair
Tell your doctor or pharmacist if you are using, have recently used or might use any other medicines.

Pregnancy, breast-feeding and fertility
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before using this medicine.

Pregnancy:
Winrevair may harm your unborn baby.

This medicine is not recommended during pregnancy. Your doctor should do a pregnancy test before you start your treatment and you should use effective birth control (contraception) during your treatment and for at least 4 months after the last dose of Winrevair. Ask your doctor or pharmacist about birth control methods that would work well for you.

Tell your doctor immediately if you become pregnant or think you may be pregnant while using this medicine.

Breast-feeding:
It is not known whether Winrevair passes into breast milk. Do not breastfeed during your treatment and for at least 4 months after the last dose of Winrevair. Talk to your doctor or pharmacist about the best way to feed your baby.

Fertility:
Winrevair may decrease female and male fertility.

Driving and using machines
It is unlikely that this medicine will affect your ability to drive and use machines.

Winrevair contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium free'.

Winrevair contains polysorbate 80
This medicine contains 0.20 mg of polysorbate 80 in each mL of reconstituted solution. Polysorbates may cause allergic reactions. Tell your doctor if you have any known allergies.

3. How to use Winrevair

Always use this medicine exactly as your doctor, pharmacist or nurse has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

The recommended dosing schedule is one injection every 3 weeks.

Your dose
- Your dose of Winrevair depends on your body weight and blood tests. You will begin your treatment with a dose of 0.3 mg/kg, which will be increased to 0.7 mg/kg.
- Your doctor will tell you how much Winrevair to take and when to take it. It is very important that you follow the instructions from your doctor.
- Do not take Winrevair more often than your doctor tells you to. If you are not sure when to take Winrevair, talk to your doctor or pharmacist.

Your doctor will monitor your dose
- Before each of your first 5 doses, or longer before each dose if needed, and regularly while taking Winrevair, your doctor will do blood tests. This is so your doctor can monitor you and find the best dose for you.
- Your doctor may change your dose, delay treatment, or stop treatment depending on how you respond to Winrevair.

How you will use Winrevair
You will take Winrevair, as an injection just under your skin (subcutaneous (SC)) only in these injection sites:
- **stomach** (abdomen), at least 5 cm away from the belly button, **or**
- **upper thigh**

Note: In case your doctor or nurse is giving you the injection, they may also use your upper arm as injection site as they have received training in how to do it properly.

Before you use Winrevair
- If your doctor decides that you or your caregiver can give the injections of Winrevair at home, you or your caregiver should receive training. This training will teach you the right way to prepare and inject Winrevair. Do not try to inject Winrevair until your doctor has shown you how to do it the right way.
- Your doctor will tell you how much Winrevair to take and when to take it.
- **Read the separate "Instructions for Use"** booklet that comes with Winrevair.

If you use less or more Winrevair than you should
If you use less or more Winrevair than you should, talk to your doctor or pharmacist.

If you forget to use Winrevair
If you miss your prescribed dose of Winrevair and it is within 3 days of when you should have taken it, take it immediately and follow your original schedule for your next dose. If you miss your prescribed dose of Winrevair and it is more than 3 days of when you should have taken it, your injection schedule has to be changed, talk to your doctor or pharmacist for guidance.

If you stop using Winrevair
Do not change your dose or stop taking Winrevair without talking to your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects:
Talk to your doctor or pharmacist **immediately** if you notice:
- Easy bruising, prolonged bleeding from cuts and nosebleeds. These could be signs of a low number of platelets (thrombocytopenia). This will be shown in your blood tests.

In addition, your doctor will do regular blood tests to notice whether you have:
- High levels of haemoglobin.

The serious side effects above may affect more than 1 in 10 people.

Other possible side effects:
Talk to your doctor or pharmacist if you notice any of the following:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- Headache
- Nosebleeds (epistaxis)
- Spider veins or tiny blood vessels that look like pink or red lines on the skin (telangiectasia)
- Diarrhoea
- Dizziness
- Skin rash

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- High blood pressure
- Redness of the skin
- Bleeding gums
- Itching at the injection site

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Winrevair

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the vial and the carton after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze. Store in the original package in order to protect from light.

You should inject this medicine right away after mixing the medicine powder with the sterile water for injection, but no later than 4 hours after mixing.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Winrevair contains

- The active substance is sotatercept. Each vial contains 45 mg or 60 mg of sotatercept. After reconstitution, each mL of solution contains 50 mg of sotatercept.
- The other ingredients are
    - In the powder: citric acid monohydrate (E330), sodium citrate (E331) (see section 2 "Winrevair contains sodium"), polysorbate 80 (E433) (see section 2 "Winrevair contains polysorbate 80") and sucrose.
    - In the solvent: water for injections.

What Winrevair looks like and contents of the pack

Winrevair is a powder and solvent for solution for injection (powder for injection). The white to off-white powder comes in a 2 mL glass vial containing 45 mg or 60 mg of sotatercept. The solvent is a clear and colourless water for injections in a prefilled syringe of 1 mL or 1.3 mL.

Winrevair 45 mg is available in:

- Pack containing 1 vial 45 mg (powder), 1 prefilled syringe 1.0 mL (solvent), 1 vial adaptor, 1 dosing syringe, 1 needle and 4 alcohol wipes.
- Pack containing 2 vials 45 mg (powder), 2 prefilled syringes 1.0 mL (solvent), 2 vial adaptors, 1 dosing syringe, 1 needle and 8 alcohol wipes.

Winrevair 60 mg is available in:

- Pack containing 1 vial 60 mg (powder), 1 prefilled syringe 1.3 mL (solvent), 1 vial adaptor, 1 dosing syringe, 1 needle and 4 alcohol wipes.
- Pack containing 2 vials 60 mg (powder), 2 prefilled syringes 1.3 mL (solvent), 2 vial adaptors, 1 dosing syringe, 1 needle and 8 alcohol wipes.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

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

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

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

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Winrevair powder and solvent for solution for injection should be reconstituted before use and administered as a single injection according to patient weight (see section 4.2 of the Summary of Product Characteristics for recommended dose regimen).

See the separate Instructions for Use booklet provided together with this leaflet for detailed step by step instructions on how to prepare and administer Winrevair powder and solvent for solution for injection. An overview of the reconstitution and administration instructions is provided below.

Reconstitution instructions

- Remove the kit from the refrigerator and wait 15 minutes to allow the prefilled syringe(s) and medicinal product to come to room temperature prior to preparation.
- Check the vial to ensure the medicinal product is not expired. The powder should be white to off-white and may look like a whole or broken up cake.
- Remove the lid from the vial containing the powder and swab the rubber stopper with an alcohol wipe.
- Attach the vial adaptor to the vial.
- Visually inspect the prefilled syringe for any damage or leaks and the sterile water inside to ensure there are no visible particles.
- Break off the cap of the prefilled syringe and attach the syringe to the vial adaptor.
- Inject all of the sterile water from the attached syringe into the vial containing the powder:
  - The prefilled syringe provided with the vial 45 mg contains 1.0 mL of sterile water.
  - The prefilled syringe provided with the vial 60 mg contains 1.3 mL of sterile water.

  After reconstitution, the 45 mg vial can only provide up to a dose of 0.9 mL of medicinal product and the 60 mg vial can only provide up to a dose of 1.2 mL of medicinal product. The final concentration after reconstitution is 50 mg/mL.
- Gently swirl the vial to reconstitute the medicinal product. Do not shake or vigorously agitate.
- Allow the vial to stand for up to 3 minutes to allow bubbles to disappear.
- Visually inspect the reconstituted solution. When properly mixed, the reconstituted solution should be clear to opalescent and colourless to slightly brownish-yellow, and should not have clumps or powder.
- Unscrew the syringe from the vial adaptor and discard the emptied syringe into a sharps

container.
- If prescribed a 2-vial kit, repeat the steps within this section to prepare the second vial.
- Use the reconstituted solution as soon as possible, but no later than 4 hours after reconstitution.

Dosing syringe preparation

- Before preparing the dosing syringe, visually inspect the reconstituted solution. The reconstituted solution should be clear to opalescent and colourless to slightly brownish-yellow, and should not have clumps or powder.
- Swab the vial adaptor with an alcohol wipe.
- Remove the dosing syringe from its packaging and attach the syringe to the vial adaptor.
- Turn the syringe and vial upside-down and withdraw the appropriate volume for injection, based on the patient's weight.
    - If the dose amount requires the use of two vials, withdraw the entire contents of the first vial and slowly transfer the entire contents into the second vial, to ensure dose accuracy.
    - Turn the syringe and vial upside-down and withdraw the required amount of medicinal product.
- If necessary, push the plunger in to remove excess medicinal product or air from the syringe.
- Remove the syringe from the vial adaptor and attach the needle.

Administration instructions

Winrevair is to be administered as a single SC injection.
- Select the injection site on the abdomen (at least 5 cm away from navel), upper thigh, or upper arm and swab with an alcohol wipe. Select a new site for each injection that is not scarred, tender, or bruised.
    - For administration by the patient or caregiver, train them to inject only in the abdomen or upper thigh (see **"Instructions for Use"** booklet).
- Perform SC injection.
- Discard the emptied syringe into a sharps container. Do not reuse the syringe.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

See section 4.4 of the Summary of Product Characteristics for instructions on the traceability of biological medicinal products.

Instructions for use

Winrevair 45 mg powder and solvent for solution for injection (1 vial - pack)
Winrevair 60 mg powder and solvent for solution for injection (1 vial - pack)
sotatercept

IMPORTANT: read this booklet before use

Instructions for use
Winrevair 45 mg powder and solvent for solution for injection (1 vial - pack)
Winrevair 60 mg powder and solvent for solution for injection (1 vial - pack)

This booklet contains instructions on how to prepare and inject Winrevair powder and solvent for solution for injection. The package leaflet, also provided in the pack, contains all the important information for you.

Dose based on patient weight
For subcutaneous (SC) injection only (inject directly under the skin)

In this booklet :

Before you start 4
Important information for healthcare professionals 5
Get to know the parts of your pack 6
Important information to know before injecting 8
Storing your pack 9

Get started 10
- **Mix** powdered medicine into liquid form 12
- **Withdraw** your prescribed dose 24
- **Inject** your medicine 34

How to throw away Winrevair 36
Frequently asked questions 38

Before you start

Read this booklet
Read these instructions from start to finish before you use Winrevair for the first time and before every administration. There may be new information.

Start with your doctor or nurse
Do not use Winrevair until your doctor or nurse has shown you or your caregiver the right way to prepare and inject it. Your doctor or nurse should show you how to inject Winrevair before you use it for the first time.

Questions?
If you have questions about how to give Winrevair the right way or need more information, talk to your doctor, pharmacist, or nurse.

! Important information for healthcare professionals

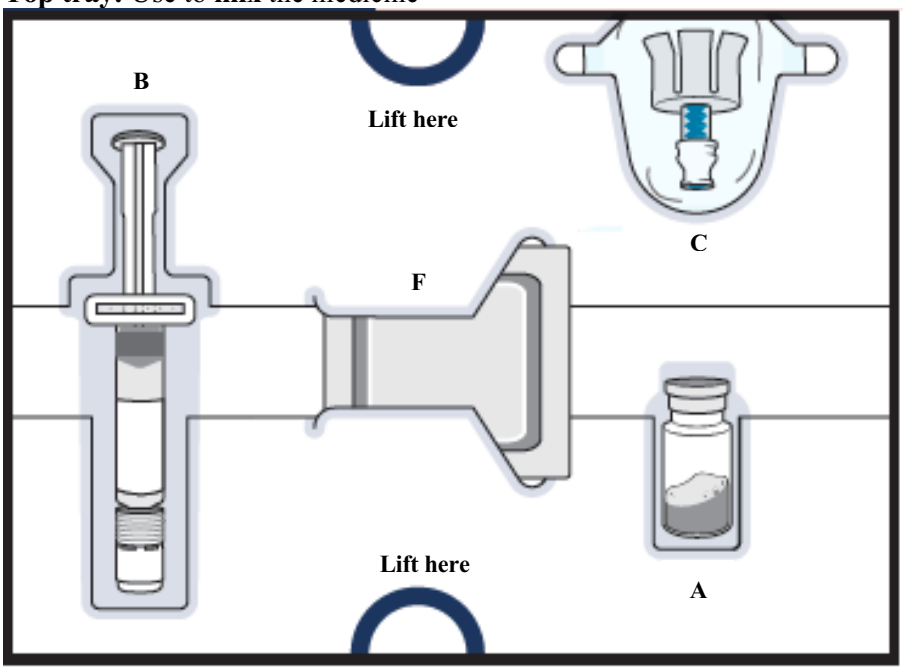
A healthcare professional will provide training regarding proper preparation and administration of Winrevair following this "Instructions for Use" (IFU) booklet step-by-step, and decide whether a patient or caregiver is capable of preparing and administering Winrevair independently.

Make sure the patient or caregiver can do the following correctly:

1. Reconstitute the medicine
2. Measure the correct amount of medicine according to patient's prescription
3. Select and prepare a proper injection site
4. Inject the medicine subcutaneously

Get to know the parts of your pack

Top tray: Use to **mix** the medicine





A – 1 Vial of Winrevair **medicine powder**

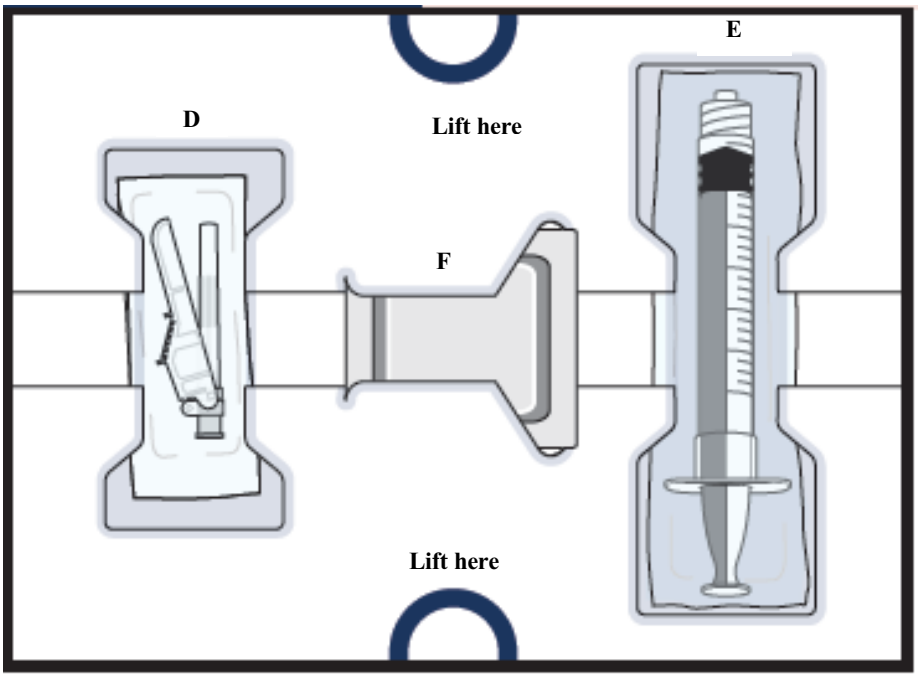


B – 1 Prefilled syringe (solvent) with **sterile water** to mix medicine powder into liquid



C – 1 Vial adaptor to connect the vial and syringe

Bottom tray: Use to **inject** the medicine

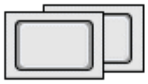




D – 1 Needle for injection



E – 1 Empty dosing syringe to measure, withdraw, and inject your medicine



F – 4 Alcohol wipes (2 on each tray)

Important information to know before injecting

- You must mix this product before using it. Make sure the medicine powder in the vial is completely dissolved when you inject it.
- **Check your prescribed dose (amount in 'mL') each time you use the product. Your prescribed dose may change.**
- Use only the supplies that are in the pack to prepare your prescribed dose.
- Do not open the pack or mix the medicine until you are ready to use it.
- **Do not reuse any of the supplies.** After your injection, throw away the used vial with any remaining Winrevair medicine, needle, and syringes in a sharps container. See pages 36-37 for more information.

Storing your pack

- Store the entire pack in the refrigerator, but do not freeze.
- Keep the medicine and supplies in the pack and away from light.
- Keep pack out of the sight and reach of children and pets.

Get Started

Any patient or caregiver who is to prepare and inject Winrevair must first be trained and deemed capable of independent administration of Winrevair by a healthcare professional.

1 Check Winrevair product and expiry date

Remove the Winrevair pack from the refrigerator.

- **Check the expiry date and look for any signs of damage** on the pack or in the supplies.
    - If expired or damaged, do not use. Talk to your doctor or pharmacist immediately to get a new pack.
- **Check that you have the medicine** that your doctor prescribed.

2 Let your pack come to room temperature, gather supplies, and wash your hands

Wait 15 minutes to allow your pack to warm to room temperature. Cold medicine is more painful to inject.

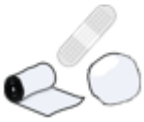


15 minutes

Along with your pack, gather these items and find a clean, flat surface where you will prepare and inject your dose.

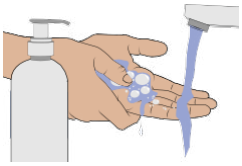


Sharps disposal container



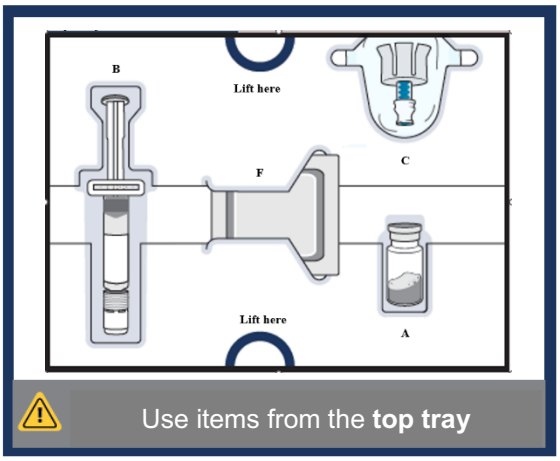
Gauze, cotton ball or bandage

Wash your hands with soap and water.

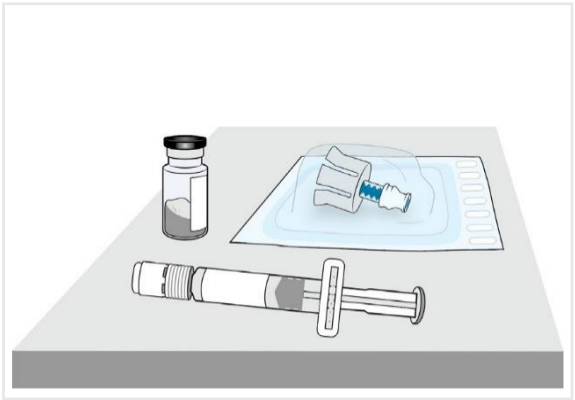


Mix powdered medicine into liquid form

Start with the top tray

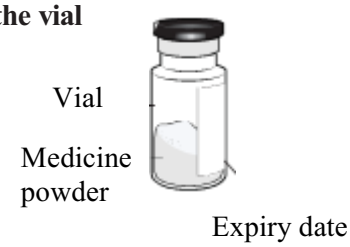


3 Remove vial, prefilled syringe, and vial adaptor from the pack



4a Check the medicine and the vial

- Not damaged?
- No visible particle?
- Not expired?



Check the vial label to **confirm the medicine is not expired.**
Visually inspect the medicine powder. It should be white to off-white and may look like a whole or broken up cake.

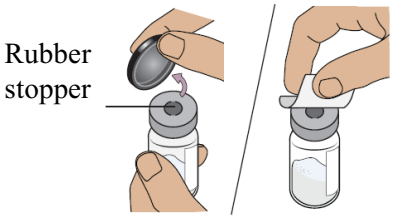
- Do not use if expired, damaged, or you can see particles in it

4b Remove plastic cap and clean the vial

Flip off the plastic cap and **clean the rubber stopper on top of the vial** with an alcohol wipe.

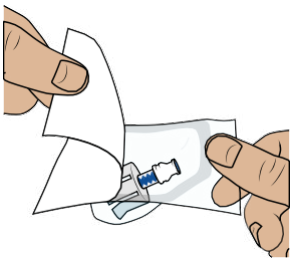
- Do not use if vial cap is missing
- Do not touch the cleaned rubber stopper

Set vial aside on a clean, flat surface.



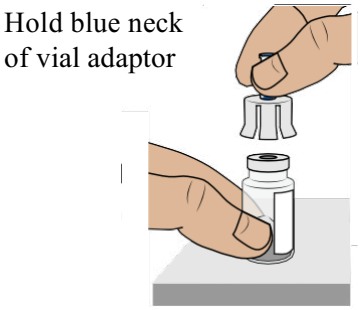
5a Align vial adaptor to vial

Peel open the vial adaptor package and remove it from its package.

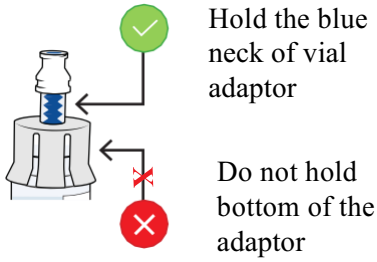


Hold the blue neck of the adaptor and align the vial adaptor on top of the vial.

- Do not touch the inside of the vial adaptor to keep it clean and avoid sharps

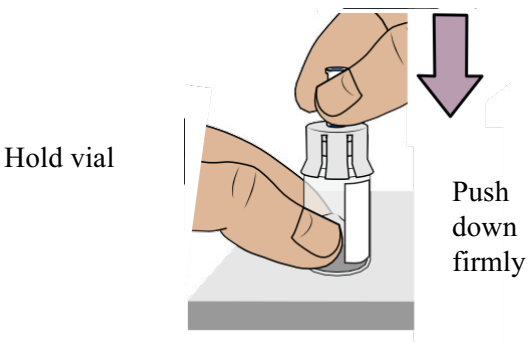


To attach the vial adaptor:



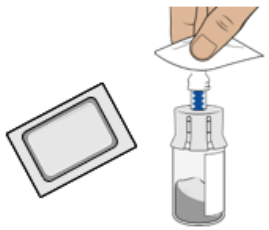
5b Attach vial adaptor to vial

Hold the vial with one hand. **Push the vial adaptor down firmly** so it snaps in place (you may feel some resistance).



5c Clean vial adaptor

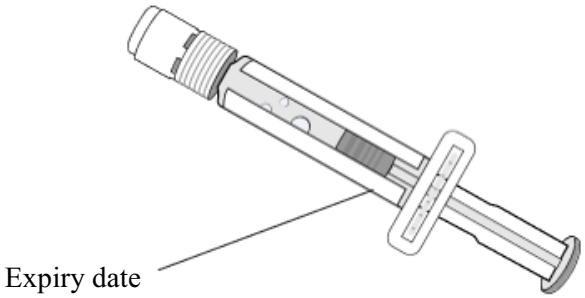
Clean the top of the vial adaptor with an alcohol wipe.



6 Check prefilled syringe

Confirm the product is not expired. Visually inspect that the sterile water inside the prefilled syringe is clear.

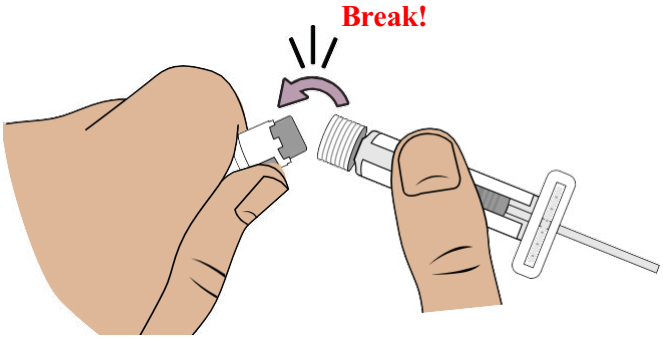
- Not damaged?
- Clear?
- No particles?
- Not expired?



- Do not use if you see any clumps, particles, discoloration, or product is expired.

7 Break off prefilled syringe white cap

Break off the prefilled syringe cap along the perforation.

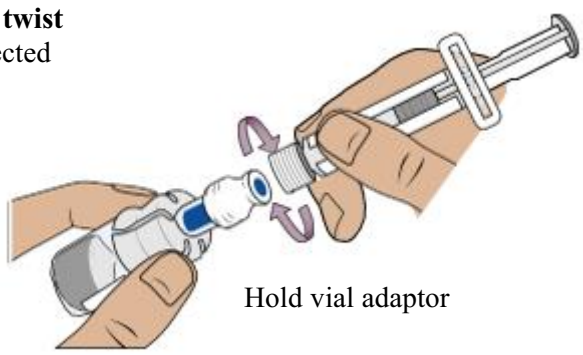


- Do not touch the tip of the prefilled syringe
- Do not push the plunger; it may spill the sterile water

8 Connect prefilled syringe to vial adaptor

Now, pick up the medicine vial with the vial adaptor attached.
Align the prefilled syringe tip on the blue circle of the vial adaptor.

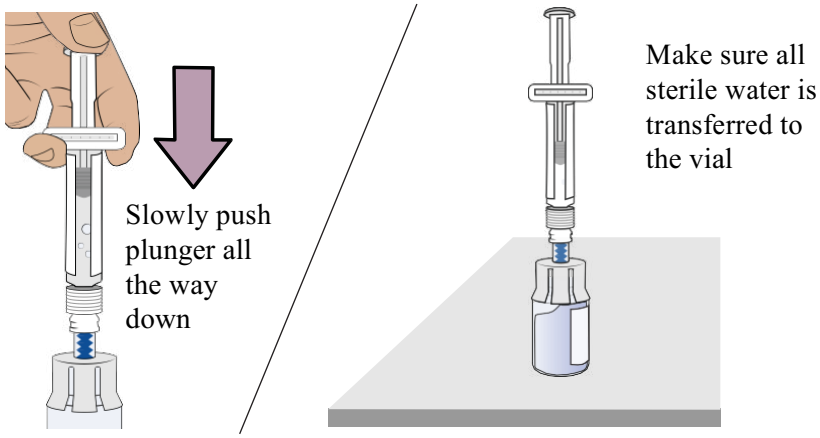
Push and twist the prefilled syringe onto the vial adaptor until you cannot turn further. While twisting, be sure to hold onto the vial adaptor.



- Do not push the plunger; it may spill the sterile water

9 Transfer sterile water from prefilled syringe to vial

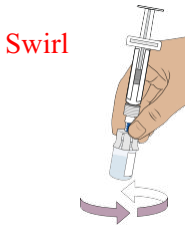
Slowly push the plunger all the way down to transfer all the sterile water into the vial (the plunger will move up; this is normal).



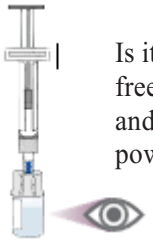
10 Swirl to mix medicine

- Do not shake the vial

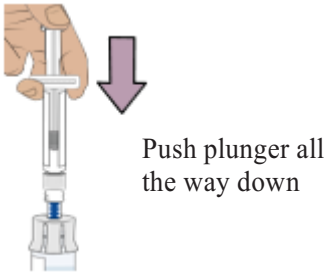
Hold the prefilled syringe and ***gently*** **swirl the vial in a circular motion** until the powder is fully dissolved. This may take up to **2 minutes. Do not shake or agitate vigorously.**



When the medicine is mixed well, it should be clear. If not, repeat this step until it is clear.



Press the plunger down again to make sure all the liquid is in the vial since some liquid could have moved back into the syringe (the plunger will move up; this is normal).

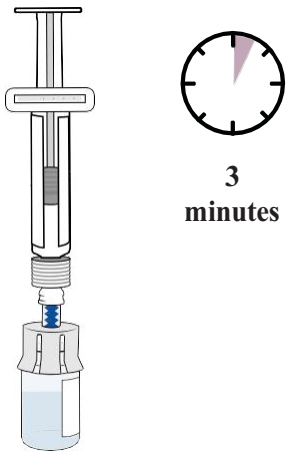


11 Wait for the bubbles to go away.

Set the vial aside for bubbles to go away.
This may take up to 3 minutes.

- Before you continue, make sure the medicine in the vial:
- Is clear to opalescent and colourless to slightly brownish-yellow.
- Does not have clumps or powder.
- Does not have large bubbles.

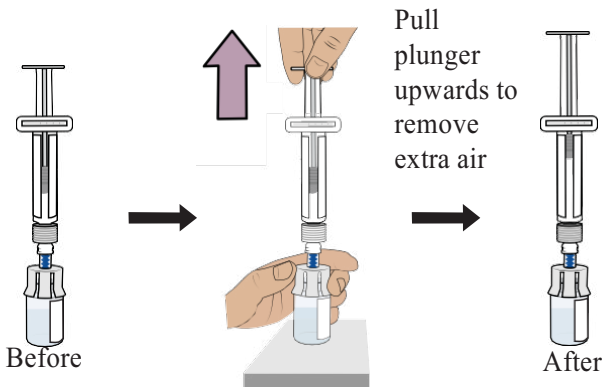
It is okay to have slight foam (small bubbles) around the edges of the vial.



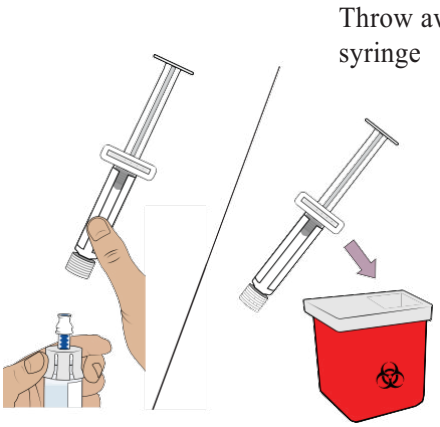
12 Prepare vial by removing extra air

While the vial oriented upright, ***gently*** **pull the plunger upwards** to the top of the barrel but be careful not to pull the plunger out of the syringe.

Tip: This step only pulls extra air out of the vial to reduce the pressure in the vial and prevent medicine from spilling during the syringe removal.

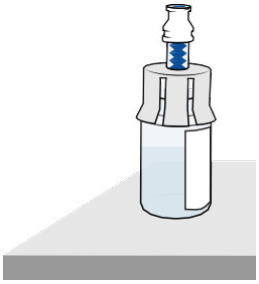


13 Remove prefilled syringe from vial



Hold the vial adaptor and unscrew the syringe from the vial.

Throw away the syringe in the sharps container.

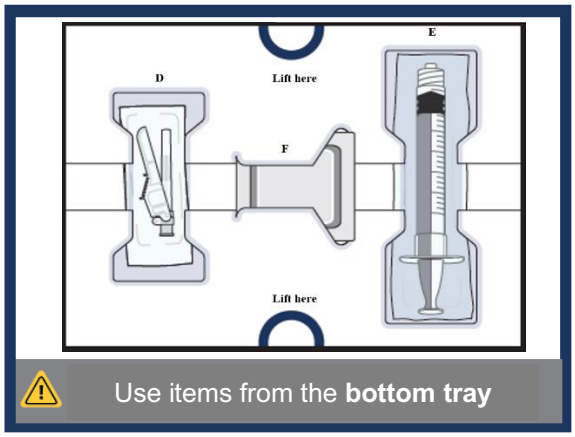


You should have a vial of medicine prepared and ready to be used in the next steps.

Withdraw your prescribed dose

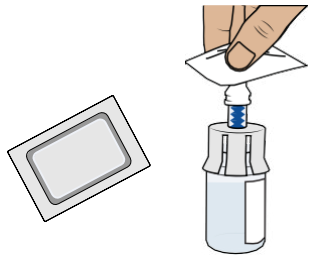
For the next steps, you will need:

- Mixed vial of medicine
- Items from the bottom tray



14 Clean top of vial adaptor

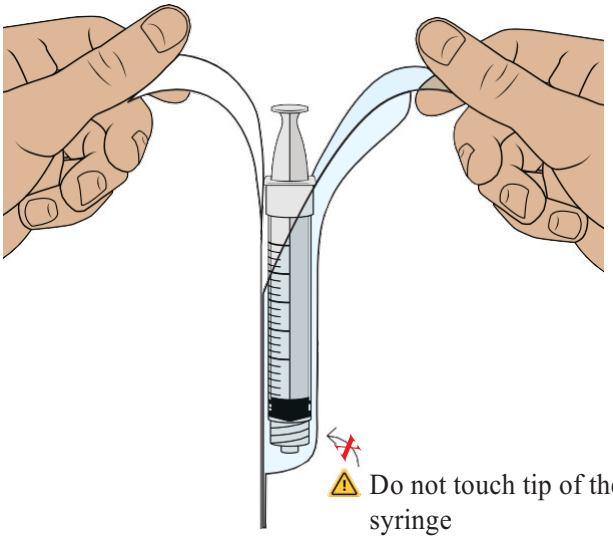
With a new alcohol wipe from the bottom tray, clean the top of the vial adaptor.



15 Remove empty dosing syringe from its package

Find the empty dosing syringe in the bottom tray and remove it from its package.

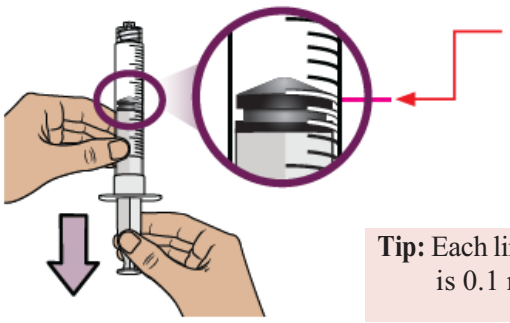
You will use this dosing syringe to measure out the medicine you need (based on your prescribed dose).



16 Pull air into the dosing syringe

- You must do this to make sure pressure in the vial is even and you get an accurate dose.

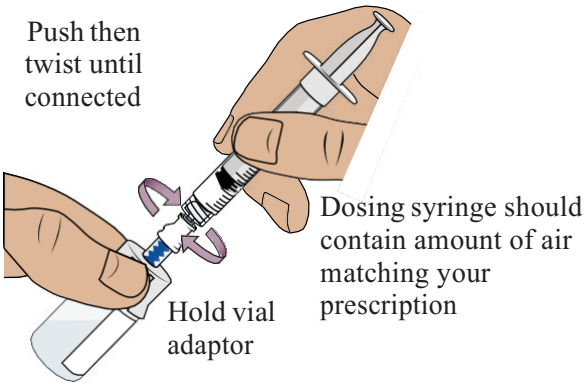
Hold the dosing syringe upright and pull down the plunger to **draw air into the dosing syringe. Stop when you get to the amount in 'mL' listed in your prescription.**



Tip: Each line on the dosing syringe is 0.1 mL.

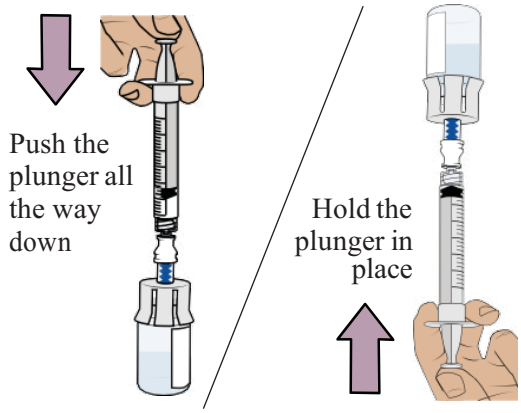
17 Connect dosing syringe to the vial

While holding the vial adaptor, screw the dosing syringe on until it stops.



18 Push air into vial, then flip upside down

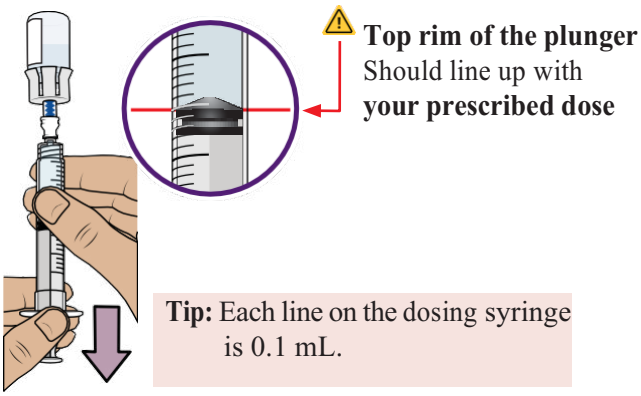
Push the plunger all the way down to transfer all the air into the vial.
Then **hold the plunger in place** with your thumb and flip the vial upside down.



19 Pull plunger back to withdraw your dose

With the vial and dosing syringe upside down, **slowly pull the plunger back.**

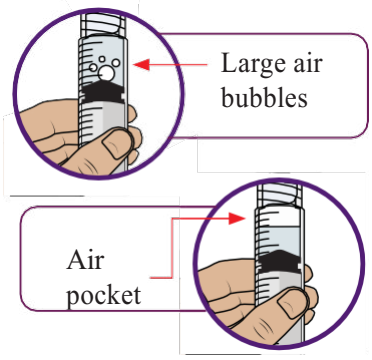
Stop when you get to the **amount in 'mL' listed on your prescription.**



Tip: Each line on the dosing syringe is 0.1 mL.

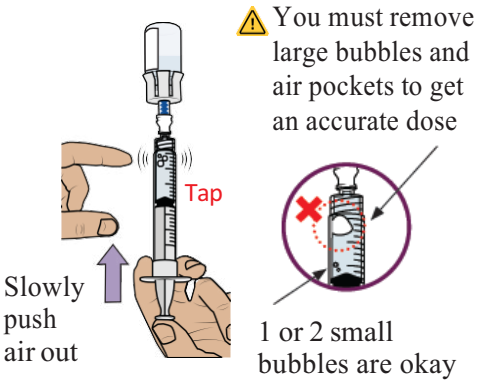
20 Check for air bubbles and air pockets

Check to see if there are large air bubbles or an air pocket in the syringe. You will remove extra air in the next steps.



21 Remove air bubbles and air pockets

If you see air bubbles or an air pocket, tap the side of the dosing syringe to move the air to the top. ***Slowly*** **push the plunger up** to remove extra air.



22 Compare amount to prescribed dose

After removing all extra air, **compare the amount to your prescribed dose.**

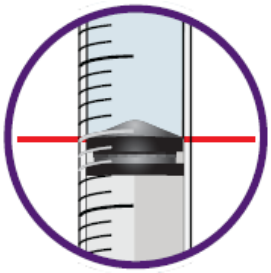
If you do not have your prescribed amount in your syringe, ***slowly*** pull the plunger back again to withdraw more medicine.

Repeat Steps 19 to 21 until you reach **your prescribed dose** and no large bubbles are visible.



23 Confirm your prescribed dose.

Before you continue, check to make sure you have the prescribed dose in the dosing syringe.



The top rim of the plunger should line up with **your prescribed dose**

- **If the amount does not match your prescribed dose, repeat Steps 19 to 22.**

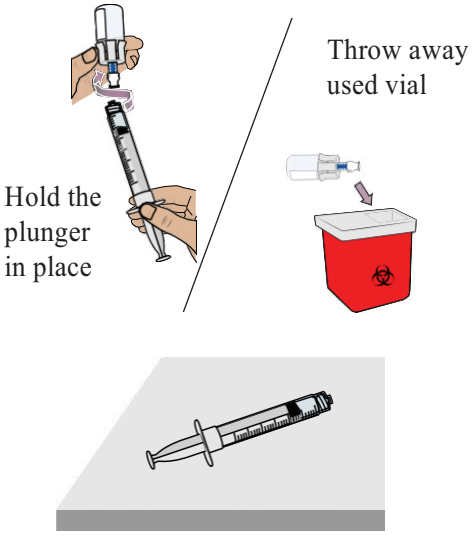
24 Remove the dosing syringe from the vial and set the dosing syringe aside

Hold the plunger in place with one hand. With the other hand, hold the vial adaptor and unscrew the filled dosing syringe from the vial.

Throw away the vial into the sharps container.

Place the filled dosing syringe on a clean, flat surface.

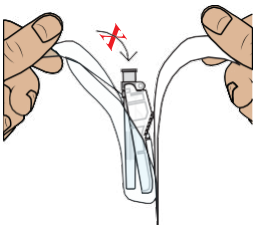
- Do not touch the dosing syringe tip or let it touch any surfaces.



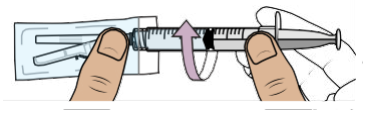
25 Attach the injection needle

- Do not touch the connection hub of the needle

Find the needle in the bottom tray and open its package.

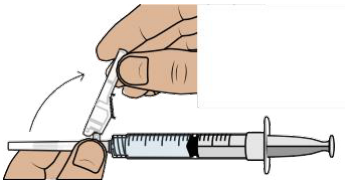


With the needle still in the package, **grip the base of the needle** and **twist on the dosing syringe** until it stops. Remove the needle package.



Move the safety shield away from the needle and toward the syringe to the angle shown.
Place the dosing syringe on a clean, flat surface.

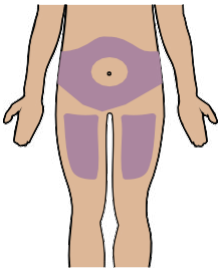
- Do not uncap the needle



26 Choose and clean your injection site

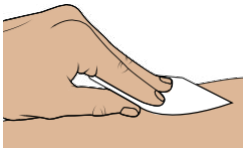
Select an injection site on your stomach (abdomen) or your upper thigh. If injecting on your stomach area, avoid a 5 cm area around your belly button.
Choose a different site every time you inject.

- Do not inject into skin that is damaged, sore, bruised, or has red patches
- Do not inject through clothes



Clean the injection site with a new alcohol wipe.

- Do not touch the cleaned injection site again



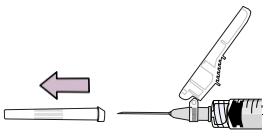
Now, you are ready to inject the medicine.

Inject your medicine

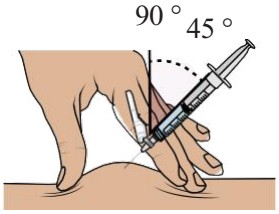
27 Inject your medicine

Pull the cap straight off the needle.
Throw away the cap.

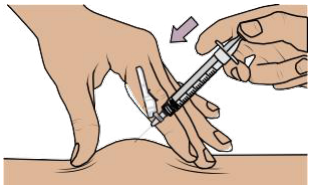
- Do not touch the plunger until ready to inject so you don't lose any medicine



Gently **pinch and hold a fold of skin** where you will inject. Insert the needle with a **dartlike motion at a 45° to 90° angle.** This helps you inject directly under the skin (subcutaneous injection).

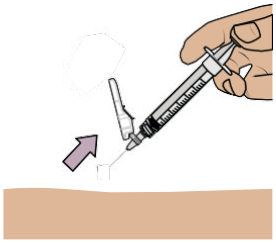


Push the plunger with slow, steady pressure all the way down until the dosing syringe is empty.
Confirm all the medicine has been injected.
You can let go of the skin fold now.

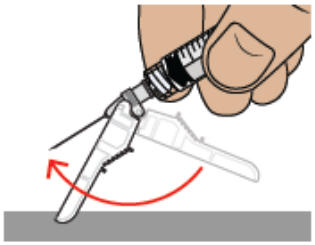


- Keep your fingers away from the needle at all times.

While keeping the plunger pushed in, **remove the needle from your skin** at the same angle you inserted it.



To reapply the safety shield, push the shield against a flat surface until you hear a “click” and see that the needle is covered.



Throw away the dosing syringe and used items in a sharps disposal container.

- Do not remove the needle from the dosing syringe



How to throw away Winrevair

- Throw away any used vial (including any remaining Winrevair liquid), needle, vial and needle caps, and used syringes in a sharps disposal container.



- Do not throw away the Winrevair vials, syringes, or needle in your household waste.
- **Do not reuse any of the supplies.** This product is disposable and should only be used one time.
- **Important:** Always keep the sharps disposal container out of reach of children and pets.

If you do not have a sharps disposal container, you may use a household container that is*:*

- made of a heavy-duty plastic,
- can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharp objects being able to come out,
- upright and stable during use,
- leak resistant, and
- properly labelled to warn of hazardous waste inside the container.

When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your local guidelines for the right way to throw away your sharps disposal container. Do not throw away any medicines, vials, loose needles, or syringes via household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

⚠ Do not recycle your used sharps container

Frequently asked questions

What should I do if I'm bleeding from the injection site?
Place a cotton ball or bandage on your skin right away and apply a small amount of pressure. If the bleeding does not stop, call your doctor or pharmacist right away.

Where can I find my prescription amount?
Your prescription amount in 'mL' is on your prescription. Contact your doctor or pharmacist if you can't find your prescription amount.

What should I do if I accidentally get some medicine on my skin or my work surface?
Wash the area thoroughly with soap and water right away.

What should I do if I'm not sure I administered my prescribed dose correctly?
Call your doctor or pharmacist.

What should I do if the plunger of my dosing syringe moves automatically when I try to withdraw medicine from the vial?
Don't worry if your plunger moves slightly on its own when you are filling your dosing syringe with medicine.
With one hand, **hold the plunger in place to stop the plunger from moving.**
With the other hand, unscrew the vial from the dosing syringe. Once unscrewed, it is safe to let go of the plunger.
You can avoid this automatic plunger movement by pushing air into the vial before filling your dosing syringe with medicine. Refer to Steps 16 to 23 for detailed instructions**.**

What should I do if my pack parts are damaged or compromised (for example, discoloured, cloudy, or has particles)?
If your pack parts are damaged or compromised, do not use it. Call your doctor or pharmacist to get a new pack.

What should I do if my medicine does not turn clear after mixing and swirling?
Do not use the medicine if you have swirled the medicine vial for about 2 minutes and let it stand for another 3 minutes, but your medicine vial remains cloudy or has clumps, powder, or foreign particles. Call your doctor or pharmacist to get a new pack.

What should I do if the sterile water won't come out of the prefilled syringe?
Check that the vial adaptor is attached to the vial securely. If not, hold the vial and press the vial adaptor down firmly to make sure the vial adaptor punctures the vial rubber stopper.

What should I do if I dropped my pack components?
Do not use if any items are damaged. If you are unsure, call your doctor or pharmacist to get a new pack.

Can I use my pack that has been left out of the refrigerator?
If the unused pack has been out of the refrigerator for an extended period of time, please contact your doctor or pharmacist before proceeding.

Do I need to use mixed medicine right away?
We recommend you inject the medicine right after mixing but no later than 4 hours after mixing. If it has been more than 4 hours, throw away unused mixed medicine. If you have questions or are unsure about the process, please contact your doctor or pharmacist.

How can I get help preparing and giving my injection?
If you have questions about how to give Winrevair the correct way or need more information, you can call your doctor or pharmacist.

For any other information about this medicine, please contact your doctor or pharmacist, or the local representative of the Marketing Authorisation Holder. You will find the details of the local representative in the Package leaflet: Information for the patient.

This booklet was last revised in MM/YYYY

Instructions for use
Winrevair 45 mg powder and solvent for solution for injection (2 vial – pack)
Winrevair 60 mg powder and solvent for solution for injection (2 vial - pack)
sotatercept

IMPORTANT: read this booklet before use

Instructions for use
Winrevair 45 mg powder and solvent for solution for injection (2 vial - pack)
Winrevair 60 mg powder and solvent for solution for injection (2 vial - pack)

This booklet contains instructions on how to prepare and inject Winrevair powder and solvent for solution for injection. The package leaflet, also provided in the pack, contains all the important information for you.

Dose base on patient weight
For subcutaneous (SC) injection only (inject directly under the skin)

In this booklet :

Important information for healthcare professionals 3
Before you start 4
Get to know the parts of your pack 6
Important information to know before injecting 8
Storing your pack 9

Get started 10
- **Mix** powdered medicine into liquid form 12
- **Combine** medicine from both vials 24
- **Withdraw** your prescribed dose 30
- **Inject** your medicine.....36

How to throw away Winrevair 38
Frequently asked questions 40

! Important information for healthcare professionals

A healthcare professional will provide training regarding proper preparation and administration of Winrevair following this "Instructions for Use" (IFU) booklet step-by-step, and decide whether a patient or caregiver is capable of preparing and administering Winrevair independently.

Make sure the patient or caregiver can do the following correctly:

1. Reconstitute the medicine
2. Combine medicine from both vials
3. Measure the correct amount of medicine according to patient's prescription
4. Select and prepare a proper injection site
5. Inject the medicine subcutaneously

Before you start

Read this booklet
Read these instructions from start to finish before you use Winrevair for the first time and before every administration. There may be new information.

Start with your doctor or nurse
Do not use Winrevair until your doctor or nurse has shown you or your caregiver the right way to prepare and inject it. Your doctor or nurse should show you how to inject Winrevair before you use it for the first time.

Questions?
If you have questions about how to give Winrevair the right way or need more information, talk to your doctor, pharmacist, or nurse.

? How to use this product

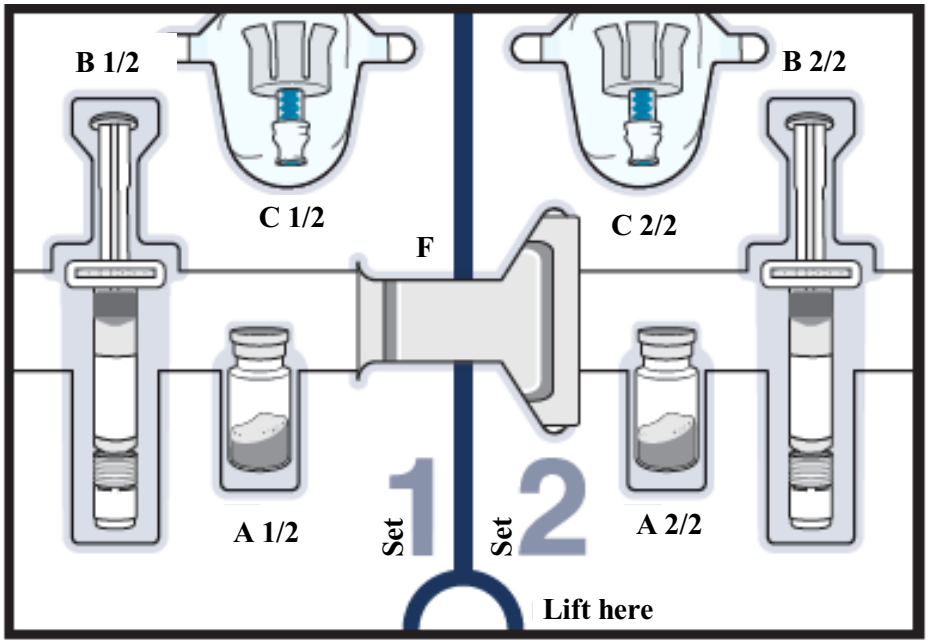
Before injecting, make sure you read the full instructions in this booklet to get the right dose of medicine.

- **Mix** medicine in vial 1
- **Mix** medicine in vial 2
- **Combine** medicine from both vials
- **Withdraw** your prescribed dose from vial 2
- Then, you'll be ready to **inject** your medicine

Proceed to the next pages for step-by-step directions.

Get to know the parts of your pack

Top tray : Use to **mix** the medicine





Vial –

A – 2 Vials of Winrevair **medicine powder**



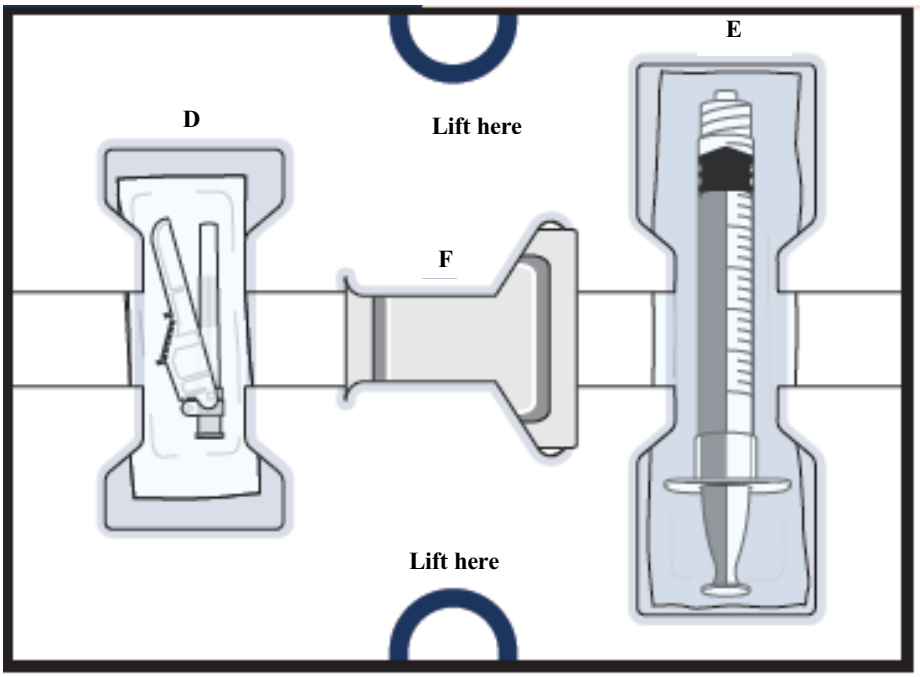
B – 2 Prefilled syringes (solvent) with **sterile water** to mix medicine powder into liquid

Medicine powder



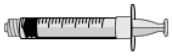
C – 2 Vial adaptors
to connect the vial and syringe

Bottom tray: Use to **inject** the medicine

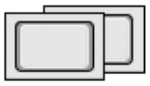




D – 1 Needle for injection



E – 1 Empty dosing syringe to measure, withdraw, and inject your medicine



F – 8 Alcohol wipes (4 on each tray)

Important information to know before injecting

- You must mix this product before using it. Make sure the medicine powder in the vial is completely dissolved when you inject
- **Check your prescribed dose (amount in 'mL') each time you use the product. Your prescribed dose may change.**
- Use only the supplies that are in the pack to prepare your prescribed dose.
- Do not open the pack or mix the medicine until you are ready to use it.
- **Do not reuse any of the supplies.** After your injection, throw away the used vial with any remaining Winrevair medicine, needle, and syringes in a sharps container. See pages 38-39 for more information.

Storing your pack

- Store the entire pack in the refrigerator, but do not freeze.
- Keep the medicine and supplies in the pack and away from light.
- Keep pack out of the sight and reach of children and pets.

Get Started
Any patient or caregiver who is to prepare and inject Winrevair must first be trained and deemed capable of independent administration of Winrevair by a healthcare professional.

1 Check Winrevair product and expiry date

Remove the Winrevair pack from the refrigerator.

- **Check the expiry date and look for any signs of damage** on the pack or in the supplies.
    - If expired or damaged, do not use. Talk to your doctor or pharmacist immediately to get a new pack.
- **Check that you have the medicine** that your doctor prescribed.

2 Let your pack come to room temperature, gather supplies, and wash your hands

Wait 15 minutes to allow your pack to warm to room temperature. Cold medicine is more painful to inject.



15 minutes

Along with your pack, gather these items and find a clean, flat surface where you will prepare and inject your dose.

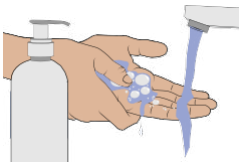


Sharps disposal container



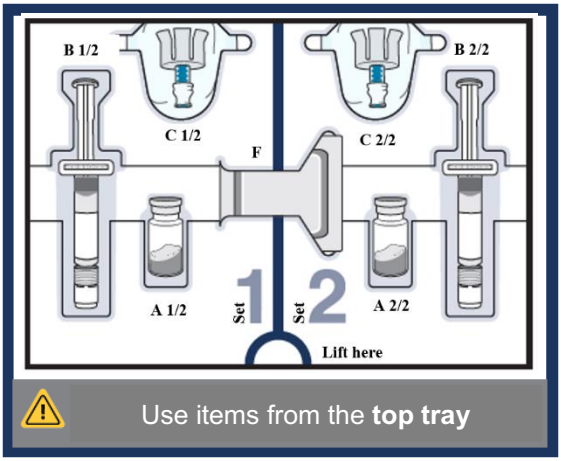
Gauze, cotton ball or bandage

Wash your hands with soap and water.

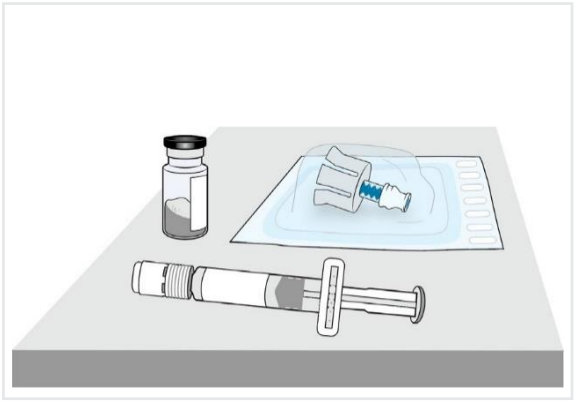


Mix powdered medicine into liquid form

Start with the top tray

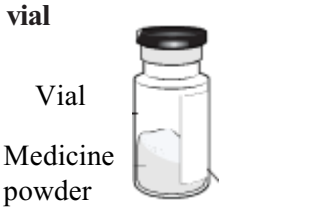


3 Remove vial 1, prefilled syringe 1, and vial adaptor 1 from the pack



4a Check the medicine and the vial

- Not damaged?
- No visible particle?
- Not expired?



Check the vial label to **confirm the medicine is not expired.**
Visually inspect the medicine powder. It should be white to off-white and may look like a whole or broken up cake.

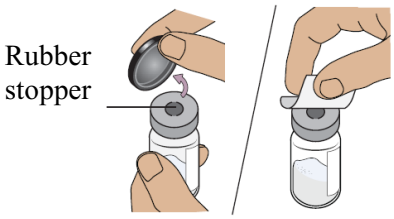
- Do not use if expired, damaged, or you can see particles in it

4b Remove plastic cap and clean the vial

Flip off the plastic cap and **clean the rubber stopper on top of the vial** with an alcohol wipe.

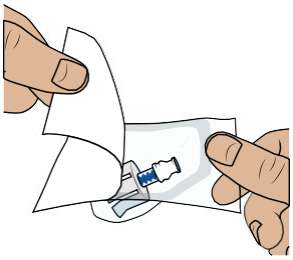
- Do not use if vial cap is missing
- Do not touch the cleaned rubber stopper

Set vial aside on a clean, flat surface.



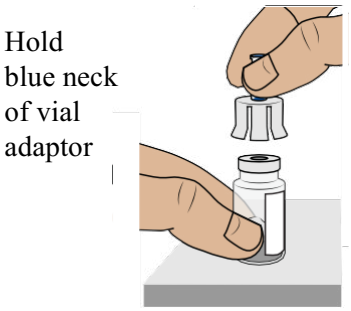
5a Align vial adaptor to vial

Peel open the vial adaptor package and remove it from its package.

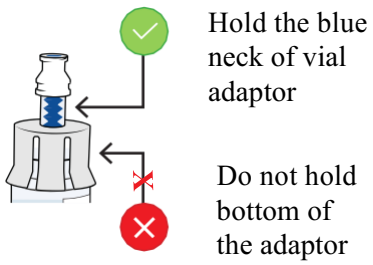


Hold the blue neck of the adaptor and align the vial adaptor on top of the vial.

- Do not touch the inside of the vial adaptor to keep it clean and avoid sharps

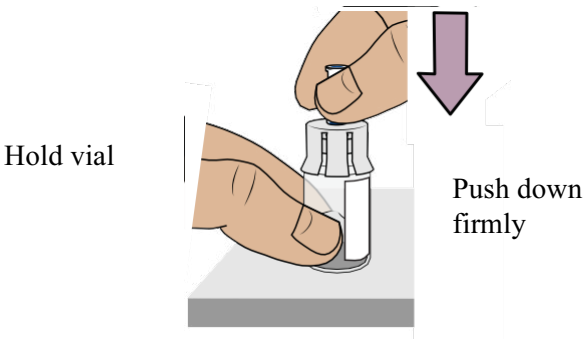


To attach the vial adaptor:



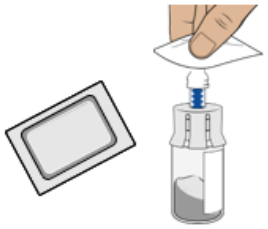
5b Attach vial adaptor to vial

Hold the vial with one hand. **Push the vial adaptor down firmly** so it snaps in place (you may feel some resistance).



5c Clean vial adaptor

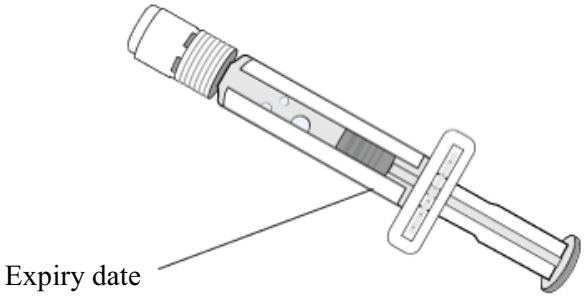
Clean the top of the vial adaptor with an alcohol wipe



6 Check prefilled syringe

Confirm the product is not expired. Visually inspect that the sterile water inside the prefilled syringe is clear.

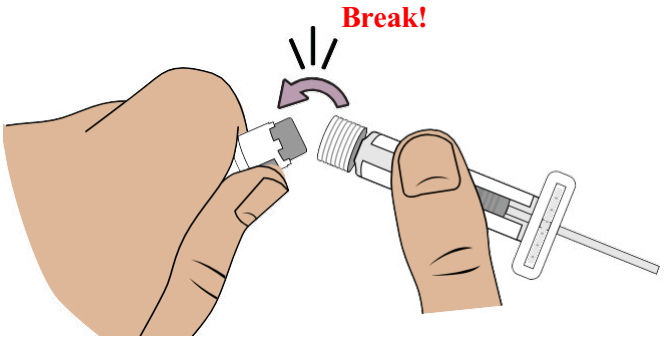
- Not damaged?
- Clear?
- No particles?
- Not expired?



- Do not use if you see any clumps, particles, discoloration, or product is expired

7 Break off prefilled syringe white cap

Break off the prefilled syringe cap along the perforation.



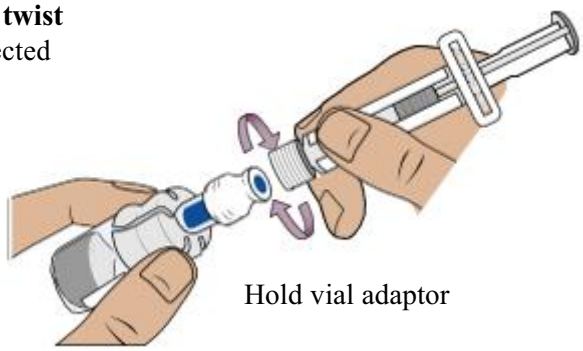
- Do not touch the tip of the prefilled syringe
- Do not push the plunger; it may spill the sterile water

8 Connect prefilled syringe to vial adaptor

Now, pick up the medicine vial with the vial adaptor attached.
Align the prefilled syringe tip on the blue circle of the vial adaptor.

Push and twist the prefilled syringe onto the vial adaptor until you cannot turn further. While twisting, be sure to hold onto the vial adaptor.

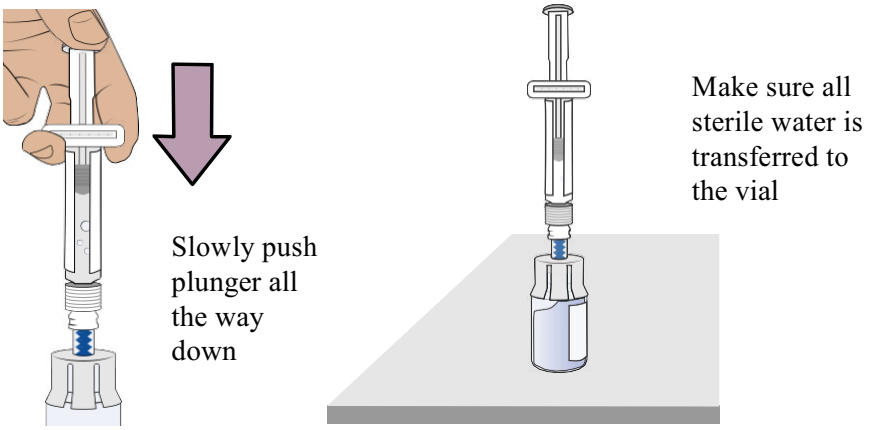
Push then twist
until connected



- Do not push the plunger; it may spill the sterile water

9 Transfer sterile water from prefilled syringe to vial

Slowly push the plunger all the way down to transfer all the sterile water into the vial (the plunger will move up; this is normal).

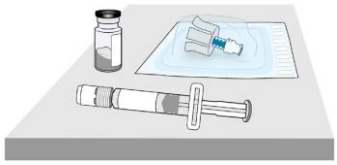


Leave the prefilled syringe attached to the vial and set aside on a flat surface.

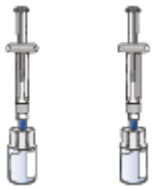
10 Prepare vial 2, prefilled syringe 2, and vial adaptor 2

Remove **vial 2, prefilled syringe 2, and vial adaptor 2** from the pack.

Important:
Turn back to page 13 and repeat Steps **4** to **9 to prepare vial 2.**



Stop and check if you have both vial 1 and vial 2 prepared.
You need both vials prepared before you can continue to Step 11.

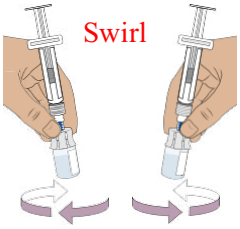


Vial 1 Vial 2

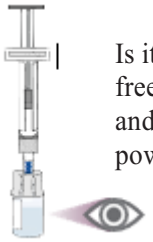
11 Swirl to mix medicine

- Do not shake the vials

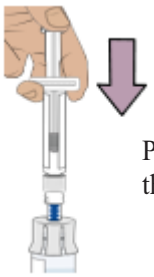
Hold one prefilled syringe in each hand and ***gently*** **swirl both vials in a circular motion** until the powder is fully dissolved. This may take up to **2 minutes**. **Do not shake or agitate vigorously.**



When the medicine is mixed well, it should be clear. If not, repeat this step until it is clear.



For each vial, **press the plunger down** again to make sure all the liquid is in the vial since some liquid could have moved back into the syringe (the plunger will move up; this is normal).

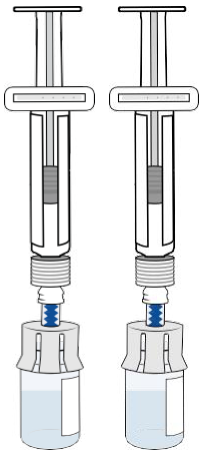


12 Wait for the bubbles to go away

Set both vials aside for bubbles to go away.
This may take up to 3 minutes.

- Before you continue, make sure the medicine in the vial:
  - Is clear to opalescent and colourless to slightly brownish-yellow
  - Does not have clumps or powder
  - Does not have large bubbles

It is okay to have slight foam (small bubbles) around the edges of the vial



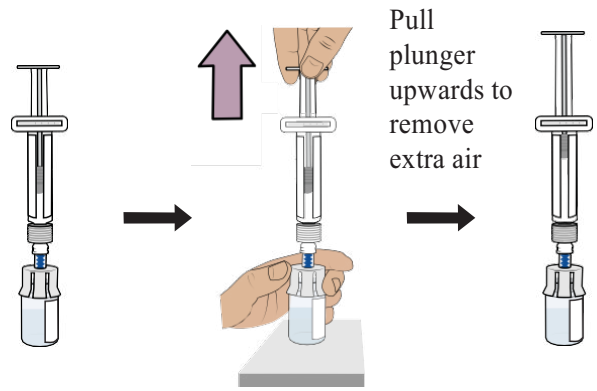


3 minutes

13 Prepare vial by removing extra air

Start with either vial. While having the vial oriented upright, ***gently*** **pull the plunger upwards** to the top of the barrel but be careful not to pull the plunger out of the syringe.

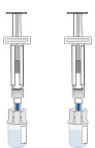
Tip: This step only pulls extra air out of the vial to reduce the pressure in the vial and prevent medicine from spilling during the syringe removal.



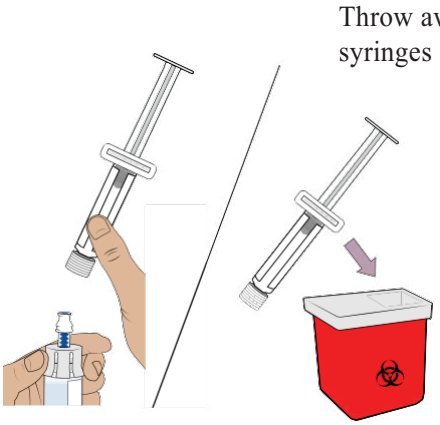
Before

After

- **Important:**
  Perform this step for **both** vials. Stop and check you have **both** vials prepared before continuing.

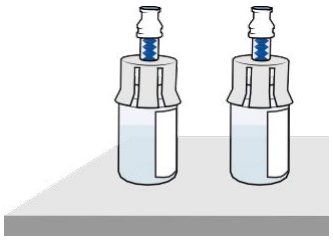


14 Remove prefilled syringe from vial



Hold the vial adaptors and unscrew **both** syringes from the vials.

Throw away **both** syringes in the sharps container.

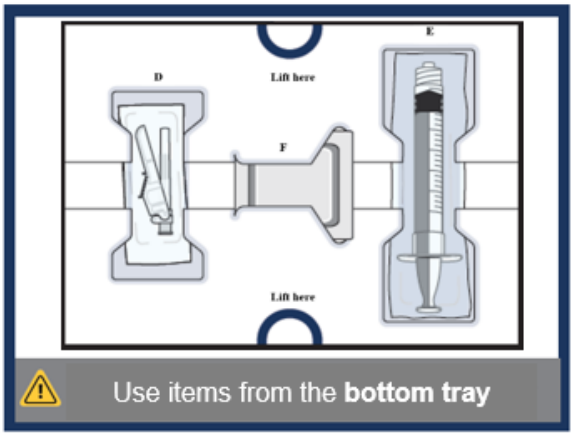


You should have 2 vials of medicine prepared and ready to be combined in the next steps.

Combine medicine from both vials

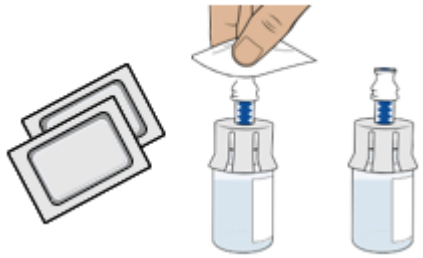
For the next steps, you will need:

- Mixed vial 1 and vial 2
- Items from the bottom tray



15 Clean top of both vial adaptors

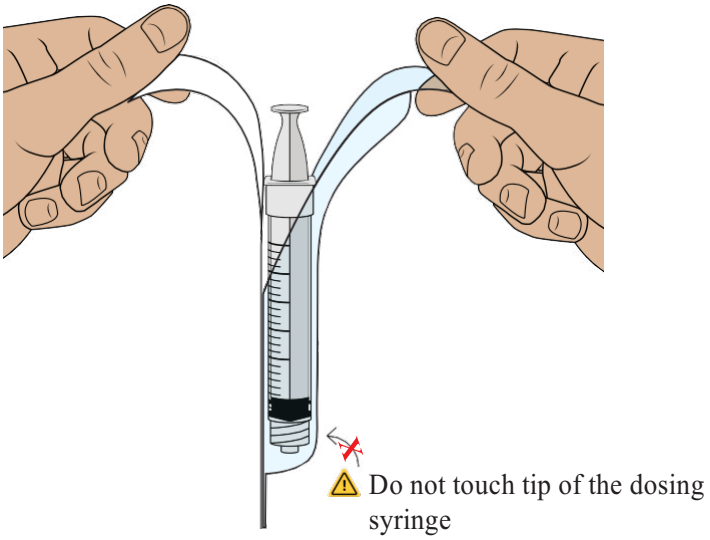
With 2 new alcohol wipes from the bottom tray, clean the top of the vial adaptors.



16 Remove empty dosing syringe from its package

Find the empty dosing syringe in the bottom tray and remove it from its package.

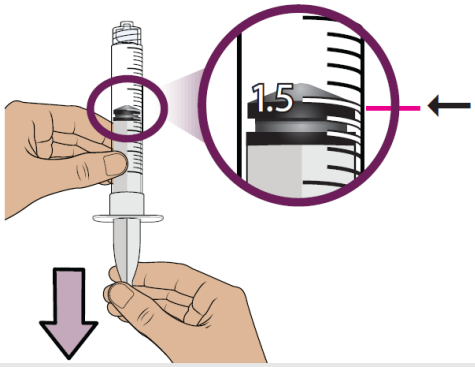
You will use this dosing syringe to measure out the medicine you need (based on your prescribed dose).



17 Pull air into the dosing syringe

- You must do this to make sure pressure in the vial is even and you get an accurate dose.

Hold the dosing syringe upright and pull down the plunger to **draw in 1.5 mL of air.**

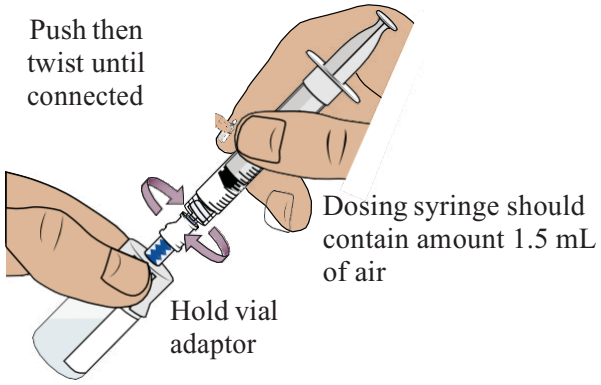


Top rim of the plunger
Pull plunger until top rim top rim of plunger is at 1.5 mL

Tip: Each line on the dosing syringe is 0.1 mL.

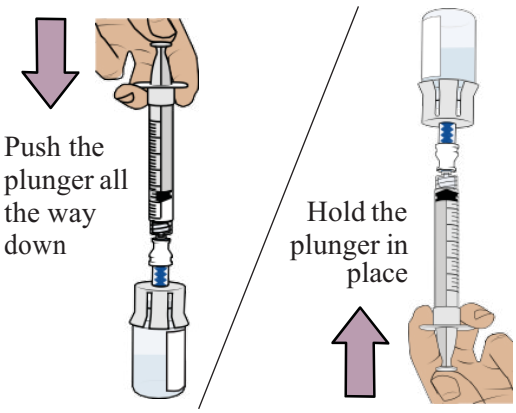
18 Connect dosing syringe to one of the vials

While holding the vial adaptor, screw the dosing syringe on until it stops.



19 Push air into vial, then flip upside down

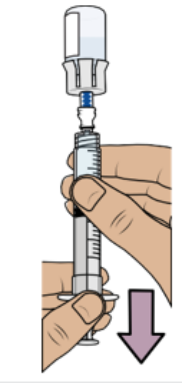
Push the plunger all the way down to transfer all the air into the vial.
Then **hold the plunger in place** with your thumb and flip the vial upside down.



20 Drain all the medicine from 1st vial

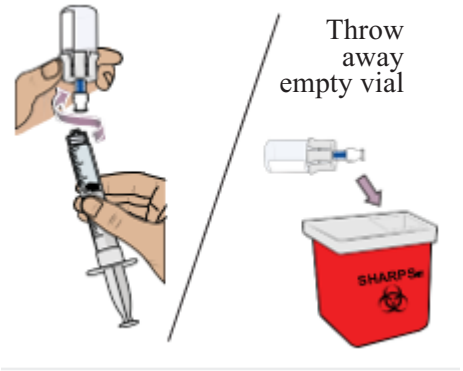
Slowly pull the plunger back. **Stop at 1.5 mL.**
This will make sure all the medicine in the vial is in the dosing syringe.

- Do not pull the plunger beyond 1.5 mL. **Stop at 1.5 mL**
- Be careful not to pull the plunger out of the dosing syringe



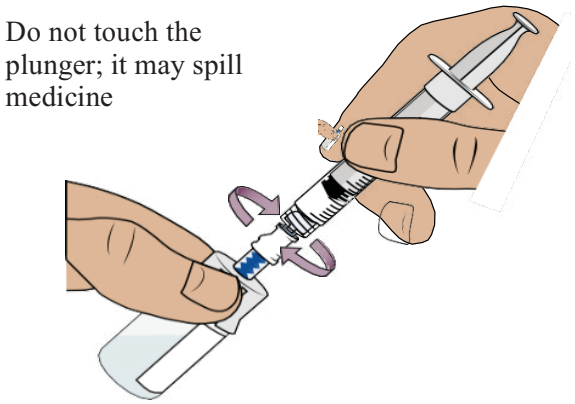
21 Remove 1st vial from the dosing syringe

Hold the vial adaptor and unscrew the filled dosing syringe from the vial.
Throw away the **empty** vial into the sharps container.



22 Connect the dosing syringe to the 2nd vial

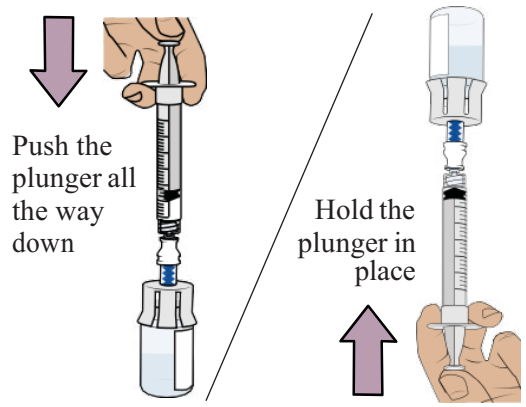
While holding the vial adaptor of the 2nd vial, screw the partially filled dosing syringe onto the vial adaptor until it stops.



23 Push all the medicine into the 2nd vial, then flip upside down

Slowly push the plunger all the way down to transfer **all of the medicine into the vial** to ensure dose accuracy. This combines the medicine from both vials.

Then **hold the plunger in place** with your thumb and flip the vial upside down.

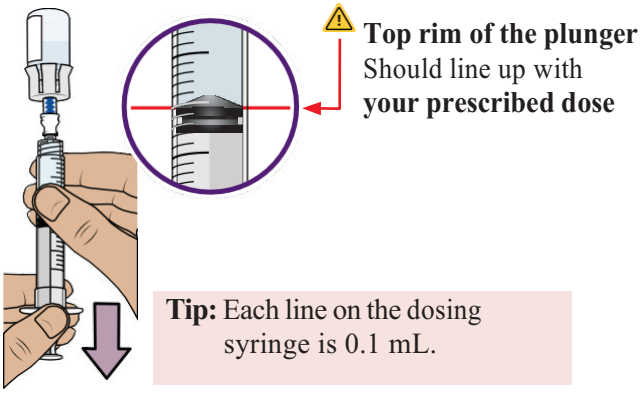


Withdraw your prescribed dose

24 Pull plunger back to withdraw your dose

With the vial and dosing syringe upside down, **slowly pull the plunger back.**

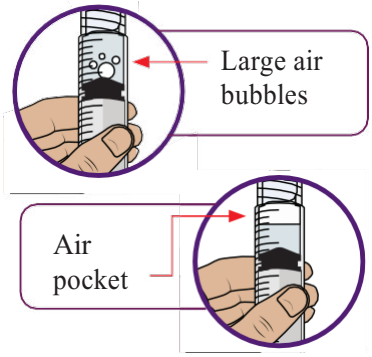
Stop when you get to the **amount in 'mL' listed on your prescription.**



Tip: Each line on the dosing syringe is 0.1 mL.

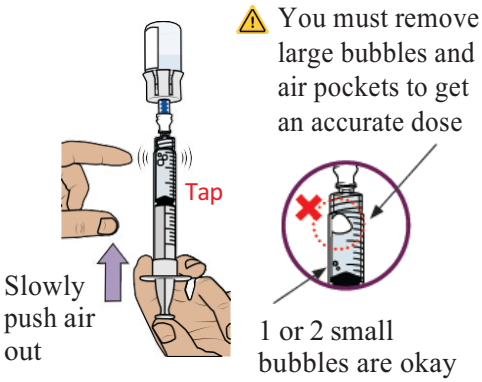
25 Check for air bubbles and air pockets

Check to see if there are large air bubbles or an air pocket in the syringe. You will remove extra air in the next steps.



26 Remove air bubbles and air pockets

If you see air bubbles or an air pocket, tap the side of the dosing syringe to move the air to the top. ***Slowly* push the plunger up** to remove extra air.

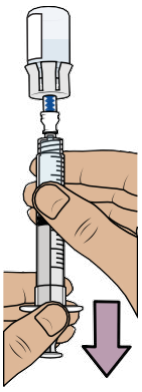


27 Compare amount to prescribed dose

After removing all extra air, **compare the amount to your prescribed dose.**

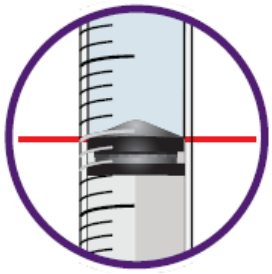
If you do not have your prescribed amount in your syringe, *slowly* pull the plunger back again to withdraw more medicine.

Repeat Steps 24 to 26 until you reach **your prescribed dose** and no large bubbles are visible.



28 Confirm your prescribed dose

Before you continue, check to make sure you have the prescribed dose in the dosing syringe.



The top rim of the plunger should line up with **your prescribed dose**

- **If the amount does not match your prescribed dose, repeat Steps 24 to 27.**

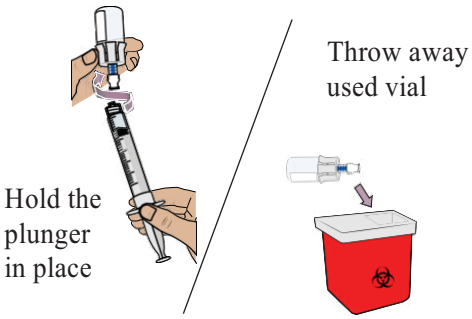
29 Remove the dosing syringe from the vial and set the dosing syringe aside

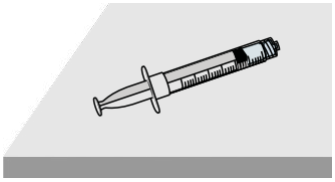
Hold the plunger in place with one hand. With the other hand, hold the vial adaptor and unscrew the filled dosing syringe from the vial.

Throw away the vial into the sharps container.

Place the filled dosing syringe on a clean, flat surface.

- Do not touch the dosing syringe tip or let it touch any surfaces.

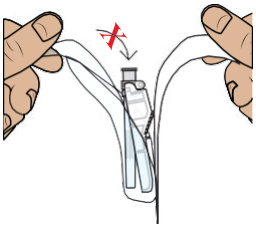




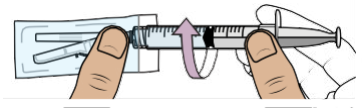
30 Attach the injection needle

- Do not touch the connection hub of the needle

Find the needle in the bottom tray and open its package.

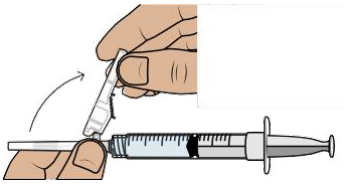


With the needle still in the package, **grip the base of the needle** and **twist on the dosing syringe** until it stops. Remove the needle package.



Move the safety shield away from the needle and toward the syringe to the angle shown.
Place the dosing syringe on a clean, flat surface.

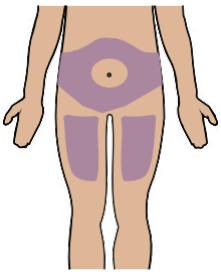
- Do not uncap the needle



31 Choose and clean your injection site

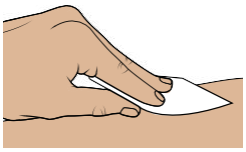
Select an injection site on your stomach (abdomen) or your upper thigh. If injecting on your stomach area, avoid a 5 cm area around your belly button.
Choose a different site every time you inject.

- Do not inject into skin that is damaged, sore, bruised, or has red patches
- Do not inject through clothes



Clean the injection site with a new alcohol wipe.

- Do not touch the cleaned injection site again



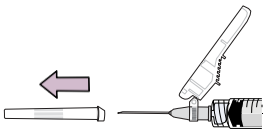
Now, you are ready to inject the medicine.

Inject your medicine

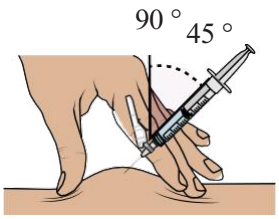
32 Inject your medicine

Pull the cap straight off the needle.
Throw away the cap.

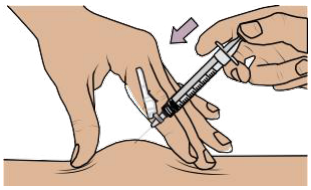
- Do not touch the plunger until ready to inject so you don't lose any medicine



Gently **pinch and hold a fold of skin** where you will inject. Insert the needle with a **dartlike motion at a 45° to 90° angle.** This helps you inject directly under the skin (subcutaneous injection).

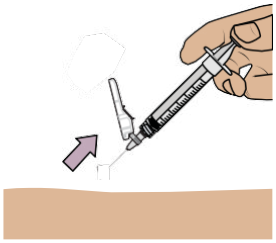


Push the plunger with slow, steady pressure all the way down until the dosing syringe is empty.
Confirm all the medicine has been injected.
You can let go of the skin fold now.

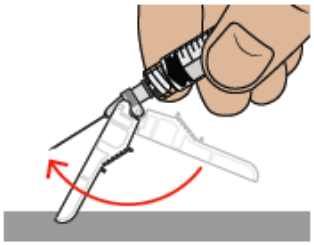


- Keep your fingers away from the needle at all times.

While keeping the plunger pushed in, **remove the needle from your skin** at the same angle you inserted it.



To reapply the safety shield, push the shield against a flat surface until you hear a “click” and see that the needle is covered.



Throw away the dosing syringe and used items in a sharps disposal container.

- Do not remove the needle from the dosing syringe



How to throw away Winrevair

- Throw away any used vial (including any remaining Winrevair liquid), needle, vial and needle caps, and used syringes in a sharps disposal container.



- Do not throw away the Winrevair vials, syringes, or needle in your household waste.
- **Do not reuse any of the supplies.** This product is disposable and should only be used one time.
- **Important:** Always keep the sharps disposal container out of reach of children and pets.

If you do not have a sharps disposal container, you may use a household container that is*:*

- made of a heavy-duty plastic,
- can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharp objects being able to come out,
- upright and stable during use,
- leak resistant, and
- properly labelled to warn of hazardous waste inside the container.

When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your local guidelines for the right way to throw away your sharps disposal container. Do not throw away any medicines, vials, loose needles, or syringes via household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

⚠ Do not recycle your used sharps container

Frequently asked questions

What should I do if I'm bleeding from the injection site?
Place a cotton ball or bandage on your skin right away and apply a small amount of pressure. If the bleeding does not stop, call your doctor or pharmacist right away.

Where can I find my prescription amount?
Your prescription amount in 'mL' is on your prescription. Contact your doctor or pharmacist if you can't find your prescription amount.

What should I do if I accidentally get some medicine on my skin or my work surface?
Wash the area thoroughly with soap and water right away.

What should I do if I'm not sure I administered my prescribed dose correctly?
Call your doctor or pharmacist.

What should I do if the plunger of my dosing syringe moves automatically when I try to withdraw medicine from the vial?
Don't worry if your plunger moves slightly on its own when you are filling your dosing syringe with medicine.
With one hand, **hold the plunger in place to stop the plunger from moving.**
With the other hand, unscrew the vial from the dosing syringe. Once unscrewed, it is safe to let go of the plunger.
You can avoid this automatic plunger movement by pushing air into the vial before filling your dosing syringe with medicine. Refer to Steps 17 to 28 for detailed instructions**.**

What should I do if my pack parts are damaged or compromised (for example, discoloured, cloudy, or has particles)?
If your pack parts are damaged or compromised, do not use it. Call your doctor or pharmacist to get a new pack.

What should I do if my medicine does not turn clear after mixing and swirling?
Do not use the medicine if you have swirled the medicine vial for about 2 minutes and let it stand for another 3 minutes, but your medicine vial remains cloudy or has clumps, powder, or foreign particles. Call your doctor or pharmacist to get a new pack.

What should I do if the sterile water won't come out of the prefilled syringe?
Check that the vial adaptor is attached to the vial securely. If not, hold the vial and press the vial adaptor down firmly to make sure the vial adaptor punctures the vial rubber stopper.

What should I do if I dropped my pack components?
Do not use if any items are damaged. If you are unsure, call your doctor or pharmacist to get a new pack.

Can I use my pack that has been left out of the refrigerator?
If the unused pack has been out of the refrigerator for an extended period of time, please contact your doctor or pharmacist before proceeding.

Do I need to use mixed medicine right away?
We recommend you inject the medicine right after mixing but no later than 4 hours after mixing. If it has been more than 4 hours, throw away unused mixed medicine. If you have questions or are unsure about the process, please contact your doctor or pharmacist.

How can I get help preparing and giving my injection?
If you have questions about how to give Winrevair the correct way or need more information, you can call your doctor or pharmacist.

For any other information about this medicine, please contact your doctor or pharmacist, or the local representative of the Marketing Authorisation Holder. You will find the details of the local representative in the Package leaflet: Information for the patient.

This booklet was last revised in MM/YYYY

Package leaflet: Information for the patient

Winrevair 45 mg powder for solution for injection
Winrevair 60 mg powder for solution for injection
sotatercept

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Winrevair is and what it is used for
2. What you need to know before you use Winrevair
3. How you are given Winrevair
4. Possible side effects
5. How to store Winrevair
6. Contents of the pack and other information

1. What Winrevair is and what it is used for

Winrevair contains the active substance sotatercept.

It is used with other therapies to treat pulmonary arterial hypertension (PAH) in **adults**. PAH is a type of high blood pressure in the arteries of your lungs. In PAH, these arteries get narrower, which makes it harder for the heart to pump blood through these vessels, and leads to symptoms like fatigue, dizziness, and difficulty breathing.

Winrevair acts on the causes of PAH responsible for the narrowing of the arteries of your lungs. This makes it easier for the heart to pump blood to your lungs and improves your ability to be physically active.

2. What you need to know before you use Winrevair

Do not use Winrevair
- if you are allergic to sotatercept or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- If the number of platelets in your blood is repeatedly very low.

Warnings and precautions
Winrevair can increase the levels of haemoglobin in your blood, decrease the number of platelets in your blood, or increase the risk of serious bleeding.

Talk to your doctor or pharmacist before and while using Winrevair if you have:
- **high levels of haemoglobin in your blood** (a protein in red blood cells that carries oxygen). This can increase the chance of a blood clot forming that can block a blood vessel. Your doctor will check haemoglobin levels with regular blood tests before each of your first 5 doses of

Winrevair, or longer before each dose if needed, and regularly while you are using this medicine.

- **low number of platelets in your blood** (blood cells that help blood to clot).
  This can cause easy bruising, continued bleeding from cuts and nosebleeds. Your doctor will check your number of platelets with regular blood tests before each of your first 5 doses of Winrevair, or longer before each dose if needed, and regularly while you are using this medicine. In case the number of platelets in your blood is repeatedly very low, your doctor will not start your treatment.

- **signs and symptoms of serious bleeding:**
  - persistent headache
  - nausea
  - weakness
  - black or tarry stool
  - blood in your stool
  - bright red blood from vomiting or coughing
  - persistent abdominal cramps
  - severe back pain
  - abnormally heavy menstrual bleeding

  These are signs and symptoms of serious bleeding that can happen if you take Winrevair and are more likely to happen if you take Winrevair with certain medicines. Your doctor will inform you on how to recognize them. Talk to your doctor if you notice any of these signs or symptoms. Serious bleeding could lead to hospitalisation, need for blood transfusion or other treatments, and could be life-threatening.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children and adolescents below the age of 18 years. It is not known if this medicine is safe and works in people under 18 years of age.

Other medicines and Winrevair
Tell your doctor or pharmacist if you are using, have recently used or might use any other medicines.

Pregnancy, breast-feeding and fertility
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before using this medicine.

Pregnancy:
Winrevair may harm your unborn baby.

This medicine is not recommended during pregnancy. Your doctor should do a pregnancy test before you start your treatment and you should use effective birth control (contraception) during your treatment and for at least 4 months after the last dose of Winrevair. Ask your doctor or pharmacist about birth control methods that would work well for you.

Tell your doctor immediately if you become pregnant or think you may be pregnant while using this medicine.

Breast-feeding:
It is not known whether Winrevair passes into breast milk. Do not breastfeed during your treatment and for at least 4 months after the last dose of Winrevair. Talk to your doctor or pharmacist about the best way to feed your baby.

Fertility:
Winrevair may decrease female and male fertility.

Driving and using machines
It is unlikely that this medicine will affect your ability to drive and use machines.

Winrevair contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium free'.

Winrevair contains polysorbate 80
This medicine contains 0.20 mg of polysorbate 80 in each mL of reconstituted solution. Polysorbates may cause allergic reactions. Tell your doctor if you have any known allergies.

3. How you are given Winrevair

The recommended dosing schedule is one injection every 3 weeks.

Your doctor will monitor your dose
- Your dose of Winrevair depends on your body weight and blood tests. You will be given a first dose of 0.3 mg/kg, then your dose will be increased to 0.7 mg/kg.
- Before each of your first 5 doses, or longer before each dose if needed, and regularly while taking Winrevair, your doctor will do blood tests. This is so your doctor can monitor you and find the best dose for you.
- Your doctor may change your dose, delay treatment, or stop treatment depending on how you respond to Winrevair.

How you are given Winrevair
You will be given Winrevair, as an injection just under your skin (subcutaneous (SC)) only in these injection sites:
- **stomach** (abdomen), at least 5 cm away from the belly button, **or**
- **upper thigh, or**
- **upper arm**

If you are given more Winrevair than you should
As this product is given by a doctor or other healthcare professional, it is very unlikely that you will be given an incorrect dose of Winrevair. However, if you have any concerns you should let your doctor, pharmacist or nurse know immediately.

If you miss your appointment to be given Winrevair
If you miss your appointment to be given Winrevair, call your doctor immediately to reschedule your appointment.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects:
Talk to your doctor or pharmacist **immediately** if you notice:
- Easy bruising, prolonged bleeding from cuts and nosebleeds. These could be signs of a low number of platelets (thrombocytopenia). This will be shown in your blood tests.

In addition, your doctor will do regular blood tests to notice whether you have:
- High levels of haemoglobin.

The serious side effects above may affect more than 1 in 10 people.

Other possible side effects:
Talk to your doctor or pharmacist if you notice any of the following:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- Headache
- Nosebleeds (epistaxis)
- Spider veins or tiny blood vessels that look like pink or red lines on the skin (telangiectasia)
- Diarrhoea
- Dizziness
- Skin rash

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- High blood pressure
- Redness of the skin
- Bleeding gums
- Itching at the injection site

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Winrevair

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the vial and the carton after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze. Store in the original package in order to protect from light.

After reconstitution (mixing of the powder with sterile water), use this medicine immediately or no longer than 4 hours after reconstitution.

Do not throw away any medicines via wastewater. Any unused medicinal product or waste material including material used for reconstitution and administration should be disposed of in accordance with local requirements. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Winrevair contains
- The active substance is sotatercept. Each vial contains 45 mg or 60 mg of sotatercept. After reconstitution, each mL of solution contains 50 mg of sotatercept.
- The other ingredients are citric acid monohydrate (E330), sodium citrate (E331) (see section 2 "Winrevair contains sodium"), polysorbate 80 (E433) (see section 2 "Winrevair contains polysorbate 80") and sucrose.

What Winrevair looks like and contents of the pack
Winrevair is a powder for solution for injection (powder for injection). The white to off-white powder comes in a 2 mL glass vial containing 45 mg or 60 mg of sotatercept.

Winrevair 45 mg is available in:
- Pack containing 1 vial with 45 mg powder
- Pack containing 2 vials with 45 mg powder

Winrevair 60 mg is available in:
- Pack containing 1 vial 60 mg powder
- Pack containing 2 vials 60 mg powder

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

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

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

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

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Winrevair powder for solution for injection should be reconstituted before use and administered as a single injection according to patient weight (see section 4.2 of the Summary of Product Characteristics for reconstitution and administration instructions).

Reconstitution instructions

- Remove the pack from the refrigerator and wait 15 minutes to allow the medicinal product to come to room temperature prior to preparation.
- Check the vial to ensure the medicinal product is not expired. The powder should be white to off-white and may look like a whole or broken up cake.
- Remove the lid from the vial containing the powder and swab the rubber stopper with an alcohol wipe.
- Reconstitute the content of the vial with sterile water:
  - For each vial of Winrevair 45 mg, inject 1.0 mL of sterile water
  - For each vial of Winrevair 60 mg, inject 1.3 mL of sterile water

  After reconstitution, the 45 mg vial can only provide up to a dose of 0.9 mL of medicinal product and the 60 mg vial can only provide up to a dose of 1.2 mL of medicinal product. The final concentration after reconstitution is 50 mg/mL.
- Gently swirl the vial to reconstitute the medicinal product. Do not shake or vigorously agitate.
- Allow the vial to stand for up to 3 minutes to allow bubbles to disappear.
- Visually inspect the reconstituted solution. When properly mixed, the reconstituted solution should be clear to opalescent and colourless to slightly brownish-yellow, and should not have clumps or powder.
- If prescribed a 2-vial pack, repeat the steps within this section to prepare the second vial.
- Use the reconstituted solution as soon as possible, but no later than 4 hours after reconstitution.

Administration instructions

Winrevair is to be administered as a single subcutaneous injection.

- Before preparing the dosing syringe, visually inspect the reconstituted solution. The reconstituted solution should be clear to opalescent and colourless to slightly brownish-yellow, and should not have clumps or powder.
- Withdraw the appropriate volume for injection from one or two vials, based on the patient's weight.
- Select the injection site on the abdomen (at least 5 cm away from navel), upper thigh, or upper arm and swab with an alcohol wipe. Select a new site for each injection that is not scarred, tender, or bruised.
- Perform subcutaneous injection.
- Discard the emptied syringe into a sharps container. Do not reuse the syringe.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

See section 4.4 of the Summary of Product Characteristics for instructions on the traceability of biological medicinal products.

1.7　同種同効品一覧表

申請薬剤であるエアウィン皮下注用45mg 及び同皮下注用60mg の添付文書（案）並びにその同種同効品としてトレプロスト吸入液、ウプトラビ錠、オプスミット錠及びアデムパス錠の添付文書（2025年2月28日時点の最新版）の概要を[表 1.7-1]に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧

販売名	エアウィン皮下注用45mg エアウィン皮下注用60mg	トレプロスト吸入液1.74mg	ウプトラビ錠0.2mg ウプトラビ錠0.4mg	オプスミット錠10mg	アデムパス錠0.5mg アデムパス錠1.0mg アデムパス錠2.5mg
一般名	ソタテルセプト（遺伝子組換え）	トレプロスチニル	セレキシパグ	マシテンタン	リオシグアト
会社名	MSD 株式会社	持田製薬株式会社	日本新薬株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	バイエル薬品株式会社
効能又は効果	肺動脈性肺高血圧症	○肺動脈性肺高血圧症 ○間質性肺疾患に伴う肺高血圧症	○肺動脈性肺高血圧症 ○外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症	○外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症 ○肺動脈性肺高血圧症
添付文書改訂日	-	2025年1月	2024年12月	2024年10月	2024年1月

C Confidential

N6
** 2025年1月改訂（第5版）
* 2024年9月改訂（第4版、効能変更、用法変更、用量変更）

貯　　法：室温保存
** **有効期間**：48箇月

日本標準商品分類番号
87219

承認番号	30400AMX00453000
販売開始	2023年5月

プロスタグランジンI2誘導体製剤
トレプロスチニル

劇薬
処方箋医薬品注)

トレプロスト®吸入液1.74mg
TREPROST® Inhalation Solution 1.74mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

有効成分	1アンプル中　トレプロスチニル 1.74mg
添加剤	塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム水和物、水酸化ナトリウム、pH調節剤

3.2 製剤の性状

性状	無色澄明の吸入液剤（無菌製剤）
pH	6.2～6.6

* 4. 効能又は効果
○肺動脈性肺高血圧症
○間質性肺疾患に伴う肺高血圧症

5. 効能又は効果に関連する注意
〈効能共通〉
5.1 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
〈肺動脈性肺高血圧症〉
5.2 WHO機能分類クラスⅠにおける有効性及び安全性は確立していない。
5.3 特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。
〈間質性肺疾患に伴う肺高血圧症〉
* 5.4 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（間質性肺疾患の臨床分類等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。
* 5.5 WHO機能分類クラスⅣにおける有効性及び安全性は確立していない。

* 6. 用法及び用量
〈肺動脈性肺高血圧症〉
通常、成人には、1日4回ネブライザを用いて吸入投与する。1回3吸入（トレプロスチニルとして18μg）から投与を開始し、忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で、1回3吸入ずつ、最大9吸入（トレプロスチニルとして54μg）まで漸増する。3吸入の増量に対して忍容性に懸念がある場合は、増量幅を1又は2吸入としてもよい。忍容性がない場合は減量し、1回最小量は1吸入とすること。
〈間質性肺疾患に伴う肺高血圧症〉
通常、成人には、1日4回ネブライザを用いて吸入投与する。1回3吸入（トレプロスチニルとして18μg）から投与を開始し、忍容性を確認しながら、3日以上の間隔で、1回1吸入ずつ、最大12吸入（トレプロスチニルとして72μg）まで漸増する。忍容性がない場合は減量し、1回最小量は1吸入とすること。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 吸入間隔は約4時間あけること。
7.2 本剤の吸入にはTD-300/Jネブライザを使用すること。[14.1 参照]
7.3 肝障害のある患者においては、重症度に応じて1回1又は2吸入から投与を開始し、慎重に増量すること。[9.3、16.6.2 参照]

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤の投与は、病状の変化への適切な対応が重要であるため、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ行うこと。
8.2 本剤は血管拡張作用を有するため、本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける状態（降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等）にあるのかを十分検討すること。
8.3 血小板減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.3 参照]
8.4 甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、必要に応じて甲状腺機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]
8.5 臨床試験において、めまい等が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
8.6 類薬では、吸入時に致死的な気管支痙攣が報告されている。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 肺静脈閉塞性疾患を有する患者
投与しないことが望ましい。本剤の血管拡張作用により、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。
9.1.2 高度に肺血管抵抗が上昇している患者
肺血管抵抗が高度に上昇した病態を示す肺高血圧症の末期と考えられる患者では、心機能も著しく低下している。
9.1.3 出血傾向のある患者
本剤の血小板凝集抑制作用により、出血を助長するおそれがある。
9.1.4 低血圧の患者
本剤の血管拡張作用により、血圧をさらに低下させるおそれがある。
9.3 肝機能障害患者
本剤の血中濃度が上昇する。また、重度の肝障害（Child-Pugh分類C）のある患者を対象として有効性及び安全性を評価した臨床試験は実施していない。[7.3、16.6.2 参照]
* 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ウサギ）において骨格変異（腰肋骨）を有する胎児の発生率の増加が臨床曝露量（トレプロスチニルとして72μg吸入投与時）の3.1倍に相当する曝露量で認められている。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。類薬の動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

トレプロスト®及びTREPROST®はUnited Therapeutics Corporationの登録商標です。

9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用
本剤は主にCYP2C8により代謝される。[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 利尿剤 プロスタグランジンE_1、E_2、I_2誘導体製剤　等	過度の血圧低下が起こることがある。併用薬もしくは本剤を増量する場合は血圧を十分観察すること。	相互に降圧作用を増強することが考えられる。
抗凝固剤 ワルファリンカリウム　等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ　等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン チクロピジン塩酸塩 プロスタグランジンE_1、E_2、I_2誘導体製剤　等 [16.7.1（2）参照]	出血の危険性を増大させるおそれがある。定期的にプロトロンビン時間等の血液検査を行い、必要に応じてこれらの併用薬を減量又は投与を中止すること。	相互に抗凝固作用を増強することが考えられる。
CYP2C8誘導剤 リファンピシン　等 [16.7.2（3）参照]	本剤のAUC及びC_{max}が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。肺高血圧症状の観察を十分に行うこと。	本剤の代謝酵素であるCYP2C8を誘導することにより、本剤の代謝が促進されると考えられる。
CYP2C8阻害剤 デフェラシロクス [16.7.2（4）参照]	本剤のAUC及びC_{max}が上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。	本剤の代謝酵素であるCYP2C8を阻害することにより、本剤の代謝が抑制されると考えられる。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
＊ **11.1.1 血圧低下**（1.6%）、**失神**（1.3%）
過度の血圧低下、失神があらわれることがある。

11.1.2 出血（頻度不明）
消化管出血又は鼻出血等があらわれることがある。

11.1.3 血小板減少（頻度不明）、**好中球減少**（頻度不明）
[8.3 参照]

11.1.4 甲状腺機能亢進症（頻度不明）
[8.4 参照]

＊ 11.2 その他の副作用

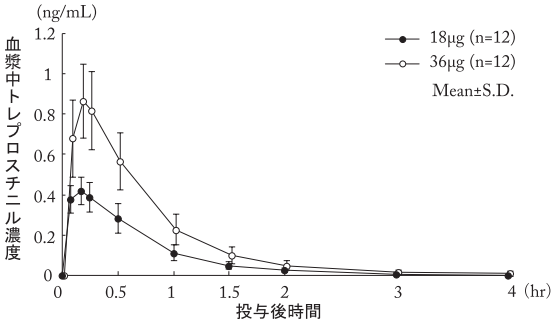
	10%以上	10%未満	頻度不明
出血傾向		喀血、肺出血、鼻出血	不正子宮出血、結膜出血、紫斑
＊ 循環器		潮紅、ほてり、動悸、低血圧	
消化器	悪心	下痢、軟便、嘔吐、腹痛	上腹部痛
＊ 筋骨格		顎痛、四肢痛、筋骨格痛、筋肉痛	
＊ 精神神経系	頭痛、浮動性めまい	頭部不快感、異常感、不眠症	
＊ 呼吸器	咳嗽（45.7%）、咽喉刺激感、呼吸困難	口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、口腔内不快感、鼻閉、喘鳴	喀痰
＊ 皮膚		発疹、そう痒症	
＊ その他		発熱、倦怠感、浮腫	

13. 過量投与
13.1 症状
本剤の過量投与後には過度の薬理学的作用により、潮紅、頭痛、低血圧、悪心、嘔吐、下痢等が発現する。

13.2 処置
トレプロスチニルは透析では除去されない。[16.6.1 参照]

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
医療従事者は、患者にTD-300/Jネブライザを渡す際に、正しい使用方法を十分に指導すること。また、以下の点に注意するよう指導すること。[7.2、20. 参照]
- 本剤の変色又はアンプル内に微粒子が認められるものは使用しないこと。
- 吸入にあたり1アンプル全量をネブライザに移し、1日の吸入が終了後ネブライザ内に残った液は捨てること。
- 本剤の希釈又は他剤との混合は避けること。
- 本剤が皮膚に付着したり、眼に入らないように気をつけること。また、本剤を吸入する際には、十分に換気すること。
- 本剤を飲み込まないこと。
- アルミ袋を開封後、2ヵ月以内に使用すること。また、未使用アンプルはアルミ袋に入れ、遮光保存すること。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
健康成人12例に本剤18μg及び36μgを単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、t_{max}及び$t_{1/2}$）は、以下のとおりであった。C_{max}及びAUC_{last}は投与量に応じて増加した[1)]。



単回吸入投与時の血漿中濃度推移

単回吸入投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	C_{max}[a)] (ng/mL)	AUC_{last}[a)] (ng・hr/mL)	t_{max}[b)] (hr)	$t_{1/2}$[a)] (hr)
18μg	12	0.42633 ±0.06633	0.32846 ±0.07441	0.1667 [0.083～0.250]	0.4523 ±0.0955
36μg	12	0.86983 ±0.18213	0.68544 ±0.17670	0.1667 [0.167～0.250]	0.5229 ±0.1382

a）Mean±S.D.
b）中央値［最小値～最大値］

〈肺動脈性肺高血圧症〉

16.1.2 反復投与
肺動脈性肺高血圧症患者に本剤を12週間吸入投与したとき、12週時に本剤1回の投与量が9吸入（54μg）であった被験者12例におけるC_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}及び$t_{1/2}$（平均値±標準偏差）は、それぞれ1.03467±0.54191ng/mL、0.99429±0.56639ng・hr/mL、1.04735±0.60064ng・hr/mL及び0.7219±0.1115hrであり、t_{max}（中央値［最小値～最大値］）は0.1667［0.067～1.017］hrであった[2)]。

〈間質性肺疾患に伴う肺高血圧症〉

＊ **16.1.3 反復投与**

間質性肺疾患（気腫合併肺線維症を含む）に伴う肺高血圧症患者に本剤を16週間吸入投与したとき、16週時に本剤1回の投与量が12吸入（72μg）であった被験者15例におけるC_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}及び$t_{1/2}$（平均値±標準偏差）は、それぞれ1.95653±0.97303ng/mL、1.70530±0.93260ng・hr/mL、1.79127±0.95409ng・hr/mL及び0.9523±0.1645hrであり、t_{max}（中央値［最小値～最大値］）は0.1667［0.067～0.267］hrであった[3]。

16.2 吸収

健康成人18例に本剤18μg及び36μgを単回吸入投与したときの絶対的生物学的利用率は、それぞれ61.52±18.26%及び74.05±15.72%であった[4]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人12例に本剤18μg及び36μgを単回吸入投与したときの消失相の見かけの分布容積（Vz/F）は、それぞれ35.59644±9.37359L及び40.57935±14.75002Lであった[1]。

16.3.2 血漿蛋白結合率

In vitro 試験において、トレプロスチニルのヒト血漿蛋白結合率は、96.1～96.3%（平衡透析法）、91.0%（限外ろ過法）であり、結合率に濃度依存性は認められなかった[5]。

16.4 代謝

In vitro 試験において、トレプロスチニルは主にCYP2C8（一部CYP2C9）により代謝されることが示唆された。トレプロスチニルは各種CYP分子種（CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A及び3A4）に対して顕著な阻害は示さなかった。また、ヒト肝細胞を用いた試験において、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19及び3A4の顕著な誘導は認められなかった[6]。ヒト肺ミクロソーム及びS9を用いた試験により、肺ではほとんど代謝されないと推定された[7]。［10. 参照］

16.5 排泄

健康成人24例にトレプロスチニルの注射剤を持続皮下投与又は持続静脈内投与（2.5、5、10又は15ng/kg/分、150分間）したとき、投与開始後48時間までに、未変化体及び未変化体のグルクロナイドとして、皮下投与ではそれぞれ投与量の5.4～6.8%及び11.2～15.0%、静脈内投与ではそれぞれ投与量の4.5～6.1%及び11.0～13.5%が尿中に排泄された[8]。

健康成人6例に^{14}Cで標識したトレプロスチニルの注射剤を持続皮下投与（15ng/kg/分、8時間）したとき、投与開始後224時間までに、投与放射能の78.6%が尿中に、13.4%が糞中に排泄された。尿中には、未変化体として投与放射能の3.7%が排泄され、5種の代謝物（3種のトレプロスチニル3-ヒドロキシオクチル側鎖の酸化体、未変化体のグルクロナイド、1種の構造未同定代謝物）が、それぞれ投与放射能の10.2～15.5%排泄された[9]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

透析を必要とする重度の腎機能障害患者8例にトレプロスチニルの経口剤1mgを透析前及び透析後に単回投与した結果、健康成人と比べてトレプロスチニルの薬物動態に影響は認められなかった[10]（透析前投与時のAUC：39.1%低下、C_{max}：28.3%低下、透析後投与時のAUC：22.9%低下、C_{max}：6.7%上昇）（外国人データ）。［13.2 参照］

16.6.2 肝機能障害患者

軽度又は中等度（Child-Pugh分類A又はB）の肝機能障害を有する門脈肺高血圧症患者9例にトレプロスチニルの注射剤を持続皮下投与（10ng/kg/分、150分間）したとき、軽度（5例）及び中等度（4例）の肝機能障害患者におけるC_{max}及びAUCは、健康成人に比べて、軽度肝機能障害患者がそれぞれ127%及び161%、中等度肝機能障害患者がそれぞれ340%及び412%上昇した[11]（外国人データ）。［7.3、9.3 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 本剤の有効成分であるトレプロスチニルの注射剤を用いた海外臨床試験の成績

(1) アセトアミノフェン

健康成人26例にアセトアミノフェン1000mgを6時間ごとに7回反復経口投与し、5回目の投与の後、トレプロスチニルの注射剤を15ng/kg/分で6時間併用持続皮下投与したとき、トレプロスチニルの薬物動態に影響は認められなかった[12]（外国人データ）。

(2) ワルファリン

健康成人15例にトレプロスチニルの注射剤を5ng/kg/分（1日目）及び10ng/kg/分（2～9日目）で持続皮下投与し、3日目にワルファリン25mgを併用経口投与したとき、血清中*R*-ワルファリン及び*S*-ワルファリンの薬物動態に影響は認められなかった。また、ワルファリンの抗凝固作用（プロトロンビン時間の国際標準比（INR）値）に影響は認められなかった[13]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.2 本剤の有効成分であるトレプロスチニルの経口剤を用いた海外臨床試験の成績

(1) ボセンタン

健康成人23例にトレプロスチニルの経口剤1mgを1日2回とボセンタン125mgを1日2回、4.5日間反復併用経口投与したとき、トレプロスチニル及びボセンタンの薬物動態に影響は認められなかった[14]（外国人データ）。

(2) シルデナフィル

健康成人18例にトレプロスチニルの経口剤1mgを1日2回とシルデナフィル20mgを1日3回、4.5日間反復併用経口投与したとき、トレプロスチニル及びシルデナフィルの薬物動態に影響は認められなかった[15]（外国人データ）。

(3) リファンピシン

健康成人20例にトレプロスチニルの経口剤1mgを1日目（単独投与）及び11日目（併用投与）に経口投与し、リファンピシン600mgを3日目から12日目に反復経口投与したとき、11日目のトレプロスチニルのC_{max}及びAUCはそれぞれ16.6%及び21.7%低下した[16]（外国人データ）。［10.2 参照］

(4) ゲムフィブロジル

健康成人20例にゲムフィブロジル（国内未承認）600mgを1日2回、4日間反復経口投与し、3日目にトレプロスチニルの経口剤1mgを併用経口投与したとき、トレプロスチニルのC_{max}及びAUCはそれぞれ96.4%及び91.6%上昇した[17]（外国人データ）。［10.2 参照］

(5) フルコナゾール

健康成人20例にフルコナゾールを7日間反復経口投与（1日目400mg、引き続き200mgを6日間）し、6日目にトレプロスチニルの経口剤1mgを併用経口投与したとき、AUCがやや低下したものの（14.6%低下）、トレプロスチニルの薬物動態に顕著な影響は認められなかった[17]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈肺動脈性肺高血圧症〉

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

肺動脈性肺高血圧症患者17例を対象とした非盲検非対照臨床試験において、本剤を1日4回吸入投与した。1回3吸入（18μg）から投与を開始し、忍容性を確認しながら最大1回9吸入（54μg）まで漸増した。治験期間を通じて、忍容性に問題があると認められた場合には、1回1吸入（6μg）までの減量を可能とした。

主要評価項目である投与12週時の肺血管抵抗係数の変化率及び副次評価項目である投与12週時の投与後10～60分に評価した6分間歩行距離の開始時からの変化量に改善が認められた。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における主要及び副次評価項目の変化

評価項目	n	開始時	変化量（12週時）	変化率（12週時）
肺血管抵抗係数[a,b]（Wood単位・m^2）	17	11.621±2.670 [10.248, 12.994]	-4.675±2.999 [-6.217, -3.133]	-39.43±25.53% [-52.55%, -26.30%]
6分間歩行距離[c,d]（m）	17	487.8±112.4 525.0	24.8±34.2 34.0	-

a）Mean±S.D.［両側95%信頼区間］
b）変化量（12週時）及び変化率（12週時）については吸入後の最良値
c）投与後10～60分に評価
d）Mean±S.D. 中央値

副作用発現頻度は、100%（17/17例）であった。主な副作用は、頭痛58.8%（10/17例）、咳嗽47.1%（8/17例）、咽喉刺激感29.4%（5/17例）、ほてり23.5%（4/17例）であった[2]。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

肺動脈性肺高血圧症患者235例を対象とした無作為割付二重盲検プラセボ対照多国間多施設共同並行群間比較試験において、本剤を1日4回吸入投与した。1回3吸入（18μg）から投与を開始し、忍容性を確認しながら4週時までに最大1回9吸入（54μg）まで増量した。忍容性に問題があると認められた場合には、1回1吸入（6μg）までの減量を可能とした。

主要評価項目である投与12週時の投与後10～60分に評価した6分間歩行距離の開始時からの変化量は、プラセボ投与群と比較して本剤投与群で有意に大きかった（ノンパラメトリックANCOVA、p=0.00044）。

海外第Ⅲ相試験における主要評価項目の変化

評価項目	投与群	n	開始時	変化量（12週時）	差 (Hodges-Lehmann推定値)
6分間歩行距離[a,b] (m)	本剤	115	359.0 [211～450]	21.6 [-318～135]	20.0 [8.0, 32.8] [c]
	プラセボ	120	361.0 [204～448]	3.0 [-303～146]	

a）投与後10～60分に評価
b）中央値［最小値～最大値］
c）［両側95%信頼区間］

副作用発現頻度は、本剤投与群で76.5%（88/115例）であった。本剤投与群の主な副作用は、咳嗽51.3%（59/115例）、頭痛33.9%（39/115例）、浮動性めまい、悪心及び潮紅各14.8%（17/115例）、咽喉刺激感13.9%（16/115例）、口腔咽頭痛11.3%（13/115例）であった[18]。

〈間質性肺疾患に伴う肺高血圧症〉

＊17.1.3 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

間質性肺疾患（気腫合併肺線維症を含む）に伴う肺高血圧症患者20例を対象とした非盲検非対照臨床試験において、本剤を1日4回吸入投与した。1回3吸入（18μg）から投与を開始し、忍容性を確認しながら最大1回12吸入（72μg）まで漸増した。治験期間を通じて、忍容性に問題があると認められた場合には、1回1吸入（6μg）までの減量を可能とした。なお、当該試験に組み入れられた患者の間質性肺疾患の臨床分類の内訳は、特発性間質性肺炎が12例、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患が5例、気腫合併肺線維症が2例、慢性過敏性肺炎が1例であった。

主要評価項目である投与16週時の肺血管抵抗係数の変化率に改善が認められ、また、投与16週時の投与後10～60分に評価した6分間歩行距離の開始時からの変化量（中央値）は、13.00mであった。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における主要及び副次評価項目の変化

評価項目	n	開始時	変化量（16週時）	変化率（16週時）
肺血管抵抗係数[a,b] (Wood単位・m^2)	20	9.736±5.013 [7.389, 12.082]	-4.089±3.655 [-5.799, -2.378]	-40.14±27.69% [-53.10%, -27.18%]
6分間歩行距離[c,d] (m)	20	313.85±106.95 326.50	18.77±58.58 13.00	-

a）Mean±S.D.［両側95%信頼区間］
b）変化量（16週時）及び変化率（16週時）については吸入後の最良値
c）投与後10～60分に評価
d）Mean±S.D. 中央値

副作用発現頻度は、70.0%（14/20例）であった。主な副作用は、咳嗽50.0%（10/20例）、倦怠感及び血圧低下各10.0%（2/20例）であった。なお、重篤な副作用として、薬剤性肺炎5.0%（1/20例）の発現が認められ、投与中止により回復した[3]。

＊17.1.4 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

間質性肺疾患（気腫合併肺線維症を含む）に伴う肺高血圧症患者326例を対象とした無作為割付二重盲検プラセボ対照多施設共同並行群間比較試験において、本剤を1日4回吸入投与した。1回3吸入（18μg）から投与を開始し、忍容性を確認しながら最大1回12吸入（72μg）まで増量した。忍容性に問題があると認められた場合には、1回1吸入（6μg）までの減量を可能とした。なお、当該試験に組み入れられた患者の間質性肺疾患の臨床分類の内訳は、特発性間質性肺炎が146例（プラセボ投与群81例、本剤投与群65例）、気腫合併肺線維症が82例（プラセボ投与群40例、本剤投与群42例）、膠原病（結合組織病）に伴う間質性肺疾患が72例（プラセボ投与群32例、本剤投与群40例）、慢性過敏性肺炎が19例（プラセボ投与群9例、本剤投与群10例）、職業性肺疾患（環境性肺疾患）が6例（プラセボ投与群1例、本剤投与群5例）、その他が1例（プラセボ投与群0例、本剤投与群1例）であった。

主要評価項目である投与16週時の投与後10～60分に評価した6分間歩行距離の開始時からの変化量は、プラセボ投与群と比較して本剤投与群で有意に大きかった（ノンパラメトリックANCOVA、p=0.0043）。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験における主要評価項目の変化

評価項目	投与群	n	開始時	変化量（16週時）	差 (Hodges-Lehmann推定値)
6分間歩行距離[a,b] (m)	本剤	163	256.0 [100～538]	6.0 [-396～183]	21.0 [7.0, 37.0] [c]
	プラセボ	163	260.0 [30～505]	-9.0 [-426～179]	

a）投与後10～60分に評価
b）中央値［最小値～最大値］
c）［両側95%信頼区間］

副作用発現頻度は、本剤投与群で76.7%（125/163例）であった。本剤投与群の主な副作用は、咳嗽41.1%（67/163例）、頭痛22.7%（37/163例）、呼吸困難16.6%（27/163例）、浮動性めまい13.5%（22/163例）、咽喉刺激感12.3%（20/163例）、下痢10.4%（17/163例）であった[19]。

18. 薬効薬理

＊18.1 作用機序

プロスタサイクリンと同様に、トレプロスチニルは、血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用により、肺動脈の収縮及び血栓形成を抑制し、肺動脈圧及び肺血管抵抗を低下させることで、肺動脈性肺高血圧症及び間質性肺疾患に伴う肺高血圧症に対する有効性を示すと考えられる。

18.2 肺高血圧症モデルにおける有効性

18.2.1 ウサギ摘出灌流肺に対して換気ガス中にトレプロスチニルを噴霧した結果、トロンボキサンA_2誘導体による肺動脈圧の上昇を抑制した[20]。

18.2.2 麻酔ラット及び麻酔ウサギに対してトレプロスチニルを吸入投与した結果、トロンボキサンA_2誘導体による肺動脈圧の上昇を抑制した[20]。

18.2.3 モノクロタリン誘発肺高血圧ラットに対してトレプロスチニルを吸入投与した結果、生存率の低下を抑制した[20]。

18.2.4 麻酔ネコに対してトレプロスチニルを持続静脈内投与した結果、低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制した[21]。

18.2.5 麻酔ブタ新生児に対してトレプロスチニルを急速静脈内投与した結果、低酸素負荷による肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制した[22]。

18.3 血管拡張作用

18.3.1 トロンボキサンA_2誘導体であるU-46619により収縮させたウサギ腸間膜動脈血管平滑筋を弛緩させた[23]（*in vitro*）。

18.3.2 イヌ及びネコへの持続静脈内投与により、肺動脈圧、肺血管抵抗、血圧及び全末梢血管抵抗が低下した[24]。

18.4 血小板凝集抑制作用

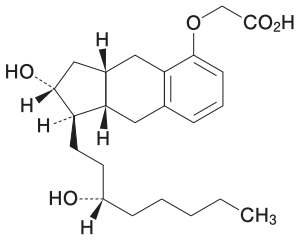
18.4.1 コラーゲンによるヒト血小板凝集及びADPによるラット血小板凝集を抑制した[25]（*in vitro*）。

18.4.2 持続静脈内投与により、ADPによるウサギ血小板凝集を抑制した。また、皮下投与及び経口投与により、ADPによるラット血小板凝集を抑制した[25]。

18.4.3 持続静脈内投与により、イヌの冠動脈狭窄による血小板凝集に伴う冠血流量減少を抑制した[26]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トレプロスチニル（Treprostinil）
化　学　名：{[(1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-2-Hydroxy-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyl]-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]naphthalen-5-yl]oxy}acetic acid
分　子　式：$C_{23}H_{34}O_5$
分　子　量：390.51
性　　状：白色～淡黄色の粉末である。*N*,*N*-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。
化学構造式：



20. 取扱い上の注意

アルミ袋開封後は遮光して保存すること。[14.1 参照]

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

アンプル：2.9mL×30管（1袋中に6管×5袋）

＊23. 主要文献

1）持田製薬社内資料：国内第Ⅰ相試験（トレプロスト吸入液：2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.1）
2）持田製薬社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（トレプロスト吸入液：2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.8）
3）持田製薬社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（トレプロスト吸入液：2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.2）
4）持田製薬社内資料：海外第Ⅰ相（BA）試験（トレプロスト吸入液：2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.2）
5）持田製薬社内資料：薬物動態試験－トレプロスチニルのたん白結合の検討－（トレプロスト注射液：2014年3月24日承認、CTD 2.6.4.4.3）
6）持田製薬社内資料：薬物動態試験－トレプロスチニルの代謝に関する検討（*in vitro*）－（トレプロスト注射液：2014年3月24日承認、CTD 2.6.4.5）
7）持田製薬社内資料：薬物動態試験－*In vitro* におけるヒト肝・肺ミクロソーム及びS9による代謝比較－（トレプロスト吸入液：2022年12月23日承認、CTD 2.6.4.5.1）
8）大森庸子 他：Prog. Med. 2014；34（2）：333-348
9）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－トレプロスチニルのマスバランス－（トレプロスト注射液：2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.1.5）
10）持田製薬社内資料：海外第Ⅰ相試験（トレプロスト吸入液：2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.5）
11）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－肝機能障害患者におけるトレプロスチニルの薬物動態－（トレプロスト注射液：2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.3.1）
12）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－アセトアミノフェンとの薬物相互作用－（トレプロスト注射液：2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.4.1）
13）Wade, M. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol. 2003；41（6）：908-915
14）Gotzkowsky, S. K. et al.：J. Clin. Pharmacol. 2010；50（7）：829-834
15）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－シルデナフィルとの薬物相互作用－（トレプロスト注射液：2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.4.4）
16）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－リファンピシンとの薬物相互作用－（トレプロスト注射液：2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.4.5）
17）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－ゲムフィブロジル及びフルコナゾールとの薬物相互作用－（トレプロスト注射液：2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.4.6）
18）持田製薬社内資料：海外第Ⅲ相試験（トレプロスト吸入液：2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.6）
19）持田製薬社内資料：海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（トレプロスト吸入液：2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1）
20）持田製薬社内資料：薬理試験－トレプロスチニル吸入投与における効力を裏付ける試験－（トレプロスト吸入液：2022年12月23日承認、CTD 2.6.2.2）
21）持田製薬社内資料：薬理試験－低酸素負荷によるネコ肺高血圧症モデルにおける有効性－（トレプロスト注射液：2014年3月24日承認、CTD 2.6.2.2.1）
22）持田製薬社内資料：薬理試験－低酸素負荷によるブタ肺高血圧症モデルにおける有効性－（トレプロスト注射液：2014年3月24日承認、CTD 2.6.2.2.1）
23）持田製薬社内資料：薬理試験－ウサギ摘出腸間膜動脈における血管拡張作用（*in vitro*）－（トレプロスト注射液：2014年3月24日承認、CTD 2.6.2.2.2）
24）持田製薬社内資料：薬理試験－イヌ及びネコにおける肺動脈圧及び肺血管抵抗に及ぼす影響－（トレプロスト注射液：2014年3月24日承認、CTD 2.6.2.2.2）
25）持田製薬社内資料：薬理試験－ヒト、ラット及びウサギ血小板凝集に及ぼす影響（*in vitro* 及び*in vivo*）－（トレプロスト注射液：2014年3月24日承認、CTD 2.6.2.2.2）
26）持田製薬社内資料：薬理試験－イヌにおける冠動脈狭窄による冠血流量減少に及ぼす影響－（トレプロスト注射液：2014年3月24日承認、CTD 2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

持田製薬株式会社　くすり相談窓口
東京都新宿区四谷1丁目7番地　〒160-8515
TEL 03-5229-3906　0120-189-522
FAX 03-5229-3955

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

持田製薬株式会社
MOCHIDA 東京都新宿区四谷1丁目7番地

＊＊2024年12月改訂（第5版、用法及び用量変更）
＊2021年8月改訂（第4版、効能変更）

貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
87219

選択的プロスタサイクリン受容体(IP受容体)作動薬
処方箋医薬品注)
セレキシパグ錠

ウプトラビ®錠0.2mg
ウプトラビ®錠0.4mg

Uptravi® Tablets

	ウプトラビ錠0.2mg	ウプトラビ錠0.4mg
承認番号	22800AMX00702000	22800AMX00703000
販売開始	2016年11月	2016年11月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Z13

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重度の肝障害患者［9.3.1、16.6.2参照］
2.3 肺静脈閉塞性疾患を有する肺高血圧症の患者［本剤の血管拡張作用により、肺水腫を誘発するおそれがある。］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ウプトラビ錠0.2mg	ウプトラビ錠0.4mg
有効成分	1錠中 セレキシパグ0.2mg	1錠中 セレキシパグ0.4mg
添加剤	黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プロピレングリコール、D-マンニトール	黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、プロピレングリコール、D-マンニトール

3.2 製剤の性状

販売名		ウプトラビ錠0.2mg	ウプトラビ錠0.4mg
製剤の色		黄色	淡赤褐色
形状		円形のフィルムコーティング錠	
識別コード		㊮261	㊮262
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径（mm）		7.1	7.1
厚さ（mm）		3.4	3.4
質量（mg）		140	140

＊4．効能又は効果

○肺動脈性肺高血圧症
○外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉
5.1 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
〈肺動脈性肺高血圧症〉
＊＊5.2 小児では、WHO機能分類クラスⅠ及びⅣにおける有効性及び安全性は確立していない。
＊＊5.3 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。
〈外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症〉
＊5.4 WHO機能分類クラスⅠ及びⅣにおける有効性及び安全性は確立していない。

＊＊6．用法及び用量

〈肺動脈性肺高血圧症〉
通常、成人にはセレキシパグとして1回0.2mgを1日2回食後経口投与から開始する。忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で1回量として0.2mgずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、最高用量は1回1.6mgとし、いずれの用量においても、1日2回食後に経口投与する。
通常、2歳以上の幼児又は小児には、セレキシパグとして下表の開始用量を1日2回食後に経口投与する。忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で、下表の増量幅で最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、下表の最高用量は超えないこととし、いずれの用量においても1日2回食後に経口投与する。

体重	開始用量 (1回量)	増量幅 (1回量)	最高用量 (1回量)
9kg以上 25kg未満	0.1mg	0.1mg	0.8mg
25kg以上 50kg未満	0.15mg	0.15mg	1.2mg
50kg以上	0.2mg	0.2mg	1.6mg

〈外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症〉
通常、成人にはセレキシパグとして1回0.2mgを1日2回食後経口投与から開始する。忍容性を確認しながら、7日以上の間隔で1回量として0.2mgずつ最大耐用量まで増量して維持用量を決定する。なお、最高用量は1回1.6mgとし、いずれの用量においても、1日2回食後に経口投与する。

7．用法及び用量に関連する注意

＊＊7.1 投与初期に頭痛、下痢等の副作用が多く報告されており、特に小児においては嘔吐も多く認められていることから、患者の状態を十分観察しながら慎重に用量の漸増を行うこと。
＊＊7.2 忍容性に問題があり減量する場合は、成人又は体重50kg以上の小児では原則として1回0.2mgずつ漸減すること。減量後に再増量する場合は、再増量までに8日以上の間隔をあけ、忍容性を確認しながら漸増すること。
7.3 3日以上投与を中断した場合、再開時には中断前より低い用量からの投与を考慮すること。
7.4 投与を中止する場合は、症状の増悪に留意しながら投与量を漸減すること。
7.5 中等度の肝障害患者には、1日1回に減量して投与を開始し、投与間隔や増量間隔の延長、最高用量の減量を考慮すること。［9.3.2、16.6.2参照］
＊＊7.6 小児用0.05mg錠と組み合わせて使用しないこと。

＊＊7.7 体重50kg未満の小児に投与する場合は、維持用量に到達するまでは小児用0.05mg錠を使用すること。維持用量が0.2mg錠及び0.4mg錠を用いて調整可能な場合には、0.2mg錠及び0.4mg錠に切り替えて投与することができる。

8. 重要な基本的注意

＊8.1 本剤は、肺動脈性肺高血圧症又は慢性血栓塞栓性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。

8.2 本剤の投与により肺水腫の徴候がみられた場合は肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。肺静脈閉塞性疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止すること。

8.3 本剤は血管拡張作用を有するため、本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける可能性がある状態（降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等）にあるのかを十分検討すること。

8.4 甲状腺機能異常があらわれることがあるので、本剤投与中は必要に応じて甲状腺機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.3参照]

8.5 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血圧の患者

血圧を更に低下させるおそれがある。本剤は血管拡張作用を有する。

9.1.2 出血傾向並びにその素因のある患者

出血傾向を助長するおそれがある。本剤は血小板凝集抑制作用を有する。[10.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害（eGFR：15～29mL/min/1.73m^2）のある患者（透析中の患者を含む）

本剤の血中濃度が上昇することが認められている。また、透析中の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害患者（Child-Pughスコア：10～15）

投与しないこと。本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。[2.2、16.6.2参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝障害患者（Child-Pughスコア：5～9）

本剤の血中濃度が上昇する。[7.5、16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

〈肺動脈性肺高血圧症〉

＊＊9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満又は体重9kg未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[15.2参照]

〈外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症〉

9.7.2 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下していることが多い。[16.6.4参照]

10. 相互作用

本剤及び本剤の活性代謝物である脱メチルスルホニルアミド体（MRE-269）はCYP2C8とCYP3A4により代謝される。また、MRE-269はUGT1A3とUGT2B7によりグルクロン酸抱合される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 利尿剤 プロスタグランジンE_1、E_2、I_2誘導体製剤 等	過度の血圧低下が起こるおそれがある。併用薬もしくは本剤を増量する場合は血圧を十分観察すること。	相互に降圧作用を増強することが考えられる。
抗凝血剤 ワルファリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン チクロピジン プロスタグランジンE_1、E_2、I_2誘導体製剤 非ステロイド性抗炎症剤 等 [9.1.2参照]	出血の危険性が増大するおそれがある。定期的にプロトロンビン時間等の血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。	本剤は*in vitro*で血小板凝集抑制作用を有するため、相互に抗凝血作用を増強することが考えられる。
CYP2C8の阻害作用を有する薬剤 クロピドグレル含有製剤 デフェラシロクス 等 [16.7.2参照]	クロピドグレルとの併用で、本剤の活性代謝物のC_{max}及びAUCが増加したとの報告がある。本剤の投与中にこれらの薬剤を開始する場合には、本剤の減量を考慮すること。これらの薬剤の投与中に本剤を開始する場合には、本剤を1日1回に減量して投与を開始すること。	CYP2C8を阻害することにより、本剤の活性代謝物の代謝が抑制されると考えられる。
ロピナビル・リトナビル [16.7.5参照]	本剤の血中濃度が上昇したとの報告があり、本剤の副作用が発現するおそれがある。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4や、本剤が基質となるOATP1B1、OATP1B3及びP糖タンパクを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
CYP2C8の誘導作用を有する薬剤 リファンピシン 等 [16.7.6参照]	本剤の活性代謝物のAUCが低下するおそれがある。	CYP2C8を誘導することにより、本剤及び活性代謝物の代謝が促進されると考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊＊11.1.1 低血圧

過度の血圧低下〔低血圧（3.6%）、起立性低血圧（0.7%）等〕があらわれることがある。

11.1.2 出血

出血〔鼻出血（1.6%）、網膜出血（0.3%）等〕があらわれることがある。

＊＊11.1.3 甲状腺機能異常

甲状腺機能異常〔甲状腺機能亢進症（0.7%）、甲状腺機能低下症（0.4%）等〕があらわれることがある。[8.4参照]

＊＊11.2 その他の副作用

	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
＊血液		貧血	鉄欠乏性貧血、血小板数減少	ヘモグロビン減少
＊代謝異常		食欲減退、体液貯留	低カリウム血症、脱水	
＊＊精神神経系	頭痛（58.3%）、浮動性めまい	失神、体位性めまい、頭部不快感、傾眠、不眠症、灼熱感、感覚鈍麻、嗜眠	錯感覚、味覚消失、片頭痛	
＊眼		眼痛	羞明、霧視、眼瞼浮腫、流涙増加	
＊耳		回転性めまい	耳鳴	
＊＊循環器	潮紅（12.3%）	ほてり、動悸	頻脈、心房細動、心不全、右室不全、心室性期外収縮、狭心症、心電図QT延長、紅痛症（四肢の熱感・発赤・痛みを伴う腫れ）	
呼吸器		呼吸困難、鼻閉、咳嗽	低酸素症、口腔咽頭不快感	
＊＊消化器	下痢（37.9%）、悪心（27.2%）、嘔吐（15.0%）、腹痛	腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、便秘、排便回数増加、胃炎	口内乾燥、胃拡張、消化性潰瘍	
＊＊肝臓		肝酵素上昇、肝機能異常	血中ビリルビン増加、Al-P増加	
＊＊皮膚		発疹、紅斑、そう痒症	光線過敏性反応、脱毛症、多汗症	蕁麻疹、血管浮腫
＊＊筋骨格系	顎痛（23.6%）、筋肉痛（13.2%）、四肢痛（12.1%）、関節痛	背部痛、顎関節症候群、頚部痛、筋痙縮、骨痛、四肢不快感、関節腫脹、筋骨格硬直	開口障害、筋力低下、筋肉疲労、脊椎痛	
＊腎臓		腎機能障害	頻尿	
＊＊その他		倦怠感、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫等）、疼痛、無力症、疲労、胸部不快感、体重減少、胸痛	異常感、発熱、胃腸炎、上咽頭炎、副鼻腔炎、インフルエンザ様疾患、転倒、月経過多、非心臓性胸痛、血中甲状腺刺激ホルモン増加	血中甲状腺刺激ホルモン減少、過敏症

13．過量投与

13.1 症状

本剤を1回3.2mg投与された成人患者に一過性の悪心が発現したとの報告がある（外国人データ）。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。本剤はタンパク結合率が高いため、透析が有効である可能性は低い。

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

＊＊15．その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

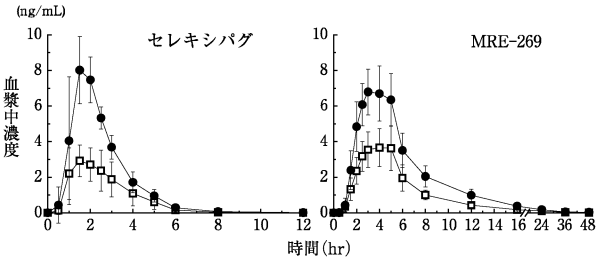
イヌを用いた毒性試験において、本剤の薬理作用に起因する、腸管の蠕動運動の抑制によると考えられる腸重積が認められた。[9.7.1参照]

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性6例にセレキシパグ0.2及び0.4mgを食後に単回経口投与したとき、セレキシパグ及び活性代謝物MRE-269の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。セレキシパグ及びMRE-269のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、いずれも用量とともに増加した[1)]。



セレキシパグ0.2及び0.4mgを単回経口投与後のセレキシパグ及びMRE-269の血漿中濃度推移

□：0.2mg、●：0.4mg（平均値±標準偏差、n=6）

セレキシパグ0.2及び0.4mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
セレキシパグ				
0.2mg	3.30±0.81	1.75（1.00, 2.50）	0.849±0.133	8.59±2.64
0.4mg	8.55±1.33	1.50（1.50, 2.00）	1.03±0.26	18.8±2.9
MRE-269				
0.2mg	4.06±0.94	4.50（2.50, 5.00）	10.5±4.0	24.0±5.5
0.4mg	7.40±1.23	3.50（2.00, 5.00）	7.84±2.43	45.7±8.9

n=6、平均値±標準偏差、t_{max}は中央値（最小値, 最大値）

16.1.2 反復投与

健康成人男性6例にセレキシパグ0.2～0.6mgを1日2回食後反復経口投与したとき、セレキシパグ及びMRE-269の定常状態における薬物動態パラメータは下表のとおりであった。セレキシパグ及びMRE-269の血漿中濃度は投与3日目にほぼ定常状態に達した[1)]。

セレキシパグ0.2～0.6mgを1日2回反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

1回投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-12hr} (ng·hr/mL)
セレキシパグ				
0.2mg	2.98±0.85	1.50（1.00, 3.00）	0.855±0.204	6.53±2.36
0.4mg	8.71±0.79	1.50（1.00, 1.50）	1.38±0.62	17.5±3.5
0.6mg	10.7±3.0	1.50（1.50, 2.50）	1.89±0.53	24.8±3.7

1回投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)
MRE-269				
0.2mg	4.24±0.81	3.00 (2.50, 4.00)	10.7±3.7	22.8±5.8
0.4mg	10.2±1.6	2.75 (2.00, 4.00)	11.2±4.0	60.5±8.0
0.6mg	12.4±2.0	3.00 (2.50, 5.00)	7.89±2.36	69.7±12.3

n=6、平均値±標準偏差、t_{max}は中央値（最小値, 最大値）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人男性15例にセレキシパグ0.2mgを空腹時に単回静脈内投与したとき、セレキシパグの全身クリアランス及び定常状態の分布容積の幾何平均値はそれぞれ17.9L/hr及び11.7Lであった。また、セレキシパグ0.4mgを空腹時に単回経口投与したとき、セレキシパグの絶対バイオアベイラビリティは49.4%であった[2]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

(1) 標準食

健康成人男性4例にセレキシパグ0.4mgを空腹時及び食後30分に単回経口投与したとき、空腹時と比較してセレキシパグのC_{max}は32%、$AUC_{0\text{-}\infty}$は15%低下した。MRE-269のC_{max}は7%、$AUC_{0\text{-}\infty}$は12%低下した[1]。

(2) 高脂肪食

健康成人男性12例にセレキシパグ0.4mgを空腹時及び食後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してセレキシパグのC_{max}は35%低下し、$AUC_{0\text{-}\infty}$は10%増大した。MRE-269のC_{max}は48%、$AUC_{0\text{-}\infty}$は27%低下した[3]（外国人データ）。

16.3 分布

^{14}C-セレキシパグ及び^{14}C-MRE-269の血清タンパクに対する結合率は、0.1～1μg/mLの範囲でいずれも98～99%であった[4]。

16.4 代謝

セレキシパグは、主に生体内でカルボン酸アミド部位が加水分解され、活性代謝物MRE-269を生成した。MRE-269はその後複数種の酸化的代謝物やアシルグルクロン酸抱合体に代謝された。

加水分解にはカルボキシルエステラーゼ1が、酸化的代謝にはCYP2C8及びCYP3A4が、グルクロン酸抱合にはUGT1A3及びUGT2B7が主に関与していた[4]。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男性6例にセレキシパグ0.2～0.6mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後48時間までに尿中には未変化体は検出されず、MRE-269及びそのグルクロン酸抱合体として、投与量の0.22～0.27%が排泄された[1]。

健康成人男性6例に^{14}C-セレキシパグ0.4mgを単回経口投与した場合、投与後168時間までに投与された放射能の12%が尿中に、93%が糞中に排泄された[5]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

重度の腎障害患者8例（eGFR：15～29mL/min/1.73m^2）及び健康成人8例にセレキシパグ0.4mgを単回経口投与したとき、重度の腎障害患者では、健康成人と比較してセレキシパグのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は1.7倍に、MRE-269のC_{max}は1.4倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$は1.6倍に増加した。また、セレキシパグ及びMRE-269の血漿中非結合型分率に大きな相違はなかった[6]（外国人データ）。[9.2.1参照]

16.6.2 肝障害患者

軽度の肝障害患者8例（Child-Pughスコア：5～6）、中等度の肝障害患者8例（Child-Pughスコア：7～9）及び重度の肝障害患者2例（Child-Pughスコア：10～15）並びに健康成人8例にセレキシパグ0.2～0.4mgを単回経口投与した。軽度の肝障害患者は健康成人と比較して、セレキシパグのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$が2倍に増加し、MRE-269のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$に大きな相違はなかった。また、セレキシパグ及びMRE-269の血漿中非結合型分率にも大きな相違はなかった。中等度の肝障害患者では健康成人と比較して、セレキシパグのC_{max}は2倍以上、$AUC_{0\text{-}\infty}$は4倍以上に増加した。MRE-269のC_{max}に大きな相違はなく、$AUC_{0\text{-}\infty}$は2倍以上に増加した。また、セレキシパグ及びMRE-269の血漿中非結合型分率は1.3倍に増加した。重度の肝障害患者は、中等度の肝障害患者と同様の血漿中濃度推移の傾向を示したが、セレキシパグ及びMRE-269の血漿中非結合型分率は2倍に増加した[6]（外国人データ）。[2.2、7.5、9.3.1、9.3.2参照]

＊＊16.6.3 小児

小児の肺動脈性肺高血圧症患者6例にセレキシパグ0.1、0.15又は0.2mgを1日2回食後反復経口投与したとき、セレキシパグ及びMRE-269の定常状態における薬物動態パラメータは下表のとおりであった[7]。

小児の肺動脈性肺高血圧症患者にセレキシパグ0.1、0.15又は0.2mgを1日2回反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

体重	1回投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng·hr/mL)
セレキシパグ					
9kg以上25kg未満	0.1mg	2.37, 2.97	1.98	0.771, 1.11	9.31, 9.65
25kg以上50kg未満	0.15mg	2.73, 5.10	1.45	0.888, 1.32	8.74, 12.9
50kg以上	0.2mg	1.49, 1.70	1.89	0.824, 1.20	4.57, 6.03
MRE-269					
9kg以上25kg未満	0.1mg	3.44, 3.79	4.01	2.86, 3.18	17.8, 28.5
25kg以上50kg未満	0.15mg	4.96, 10.9	2.92	2.68, 5.36	45.4, 48.2
50kg以上	0.2mg	2.39, 2.81	3.90	2.74, 3.25	14.8, 17.1

各体重分類でn=2、個別値、t_{max}は中央値

16.6.4 高齢者

健康高齢男性6例（65～74歳）にセレキシパグ0.2mgを空腹時に単回経口投与したとき、健康非高齢者6例（20～26歳）と比較してセレキシパグ及びMRE-269のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$が低下する傾向が認められた。健康高齢男性6例（67～74歳）にセレキシパグ0.4mgを1日2回10日間食後経口投与したとき、血漿中セレキシパグ及びMRE-269の薬物動態パラメータは健康非高齢者6例（21～29歳）と類似した値を示した[1]。[9.8参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

セレキシパグ及びMRE-269は、OATP1B1及びOATP1B3の基質であることが示された。また、セレキシパグはP糖タンパク、MRE-269はBCRPの基質であることが示された[4),8]。

16.7.2 クロピドグレル

健康成人男性22例にセレキシパグ0.2mgを1日2回10日間経口投与し、CYP2C8の阻害作用を有するクロピドグレルを投与4日目に300mg（n=21）、投与5日目から10日目に75mg（n=20）を経口投与したとき、単独投与と比較して、セレキシパグのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}12}$は、投与4日目では1.3倍及び1.4倍に増加し、投与10日目では0.98倍及び1.1倍であった。同様に、MRE-269のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}12}$は、投与4日目では1.7倍及び2.2倍、投与10日目では1.9倍及び2.7倍に増加した[9]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 ゲムフィブロジル

健康成人男性20例に強いCYP2C8の阻害剤であるゲムフィブロジル（国内未承認）600mgを1日2回9日間経口投与し、投与4日目にセレキシパグ0.4mgを単回経口投与したとき、単独投与と比較して、セレキシパグのC_{max}は1.4倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$は2.0倍に増加した。MRE-269のC_{max}は3.6倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$は11倍に増加した[10]（外国人データ）。

16.7.4 ワルファリン

健康成人男性17例にセレキシパグ0.4mgを1日2回12日間経口投与し、投与8日目にワルファリン20mgを経口投与したとき、セレキシパグ及びMRE-269の薬物動態に及ぼすワルファリンの影響は認められなかった。ワルファリンの薬物動態に及ぼすセレキシパグの影響は認められなかった[11]（外国人データ）。

16.7.5 ロピナビル・リトナビル

健康成人男性20例にロピナビル・リトナビル配合錠400mg/100mgを1日2回12日間経口投与し、投与10日目にセレキシパグ0.4mgを単回経口投与したとき、単独投与と比較して、セレキシパグのC_{max}は2.07倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$は2.24倍に増加した。MRE-269のC_{max}は1.33倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$は1.08倍に増加した[12]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.6 リファンピシン

健康成人男性19例にCYP2C8の誘導剤であるリファンピシン600mgを1日1回9日間経口投与し、投与7日目にセレキシパグ0.4mgを単回経口投与したとき、単独投与と比較して、セレキシパグのC_{max}は1.8

倍、$AUC_{0-\infty}$は1.3倍に増加した。MRE-269のC_{max}は1.3倍に増加し、$AUC_{0-\infty}$は0.52倍に減少した[10]（外国人データ）。［10.2参照］

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈肺動脈性肺高血圧症〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（成人）

非盲検非対照試験として、日本人肺動脈性肺高血圧症患者37例を対象に、セレキシパグ0.2～1.6mgを1日2回投与した。有効性主要評価項目であるベースラインから16週時までの肺血管抵抗の変化量（平均値±標準偏差、中央値）は、-122.9±115.2、-120.9dyn・sec/cm^5であり、有意に低下した（Wilcoxon符号付順位検定：P<0.0001）[13),14)]。

副作用発現頻度は100.0%（37例中37例）であった。主な副作用は、頭痛27例（73.0%）、下痢、顎痛 各17例（45.9%）、悪心14例（37.8%）、潮紅12例（32.4%）、筋肉痛7例（18.9%）、低血圧、関節痛、倦怠感、ほてり 各6例（16.2%）、四肢痛5例（13.5%）、背部痛、嘔吐 各4例（10.8%）であった。

ベースラインから投与16週時までの肺血管抵抗の変化（PPS）

肺血管抵抗（dyn･sec/cm^5）	平均値±標準偏差 中央値	【投与開始前からの変化量】 平均値±標準偏差 中央値 ［中央値の95%信頼区間］ P値[注1)]	【投与開始前からの変化率(%)】 幾何平均値 ［95%信頼区間］
投与開始前	683.2±237.3 671.8	-122.9±115.2 -120.9 ［-184.5, -59.5］ <0.0001	79.7 ［74.0, 86.0］
投与16週時	560.3±238.7 491.4		

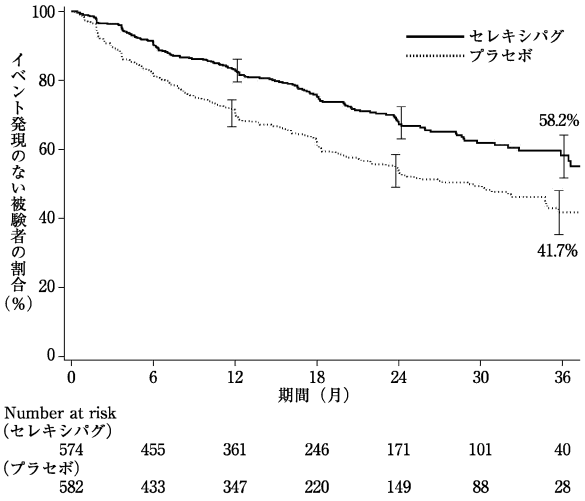
評価例数：33例、注1）Wilcoxon符号付順位検定

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（成人）

プラセボ対照二重盲検比較試験として、肺動脈性肺高血圧症の患者1156例を対象に、プラセボ又はセレキシパグ0.2～1.6mgを1日2回投与した。

有効性主要評価項目である最初のmorbidity/mortalityイベントが発現するまでの期間におけるプラセボ群に対するセレキシパグ群のハザード比は0.60（99%信頼区間：0.46～0.78）であり、セレキシパグ群はプラセボ群と比較してmorbidity/mortalityイベントの発現を有意に低下させた（P<0.0001、片側ログランク検定、有意水準は片側0.005）[15),16)]。

副作用発現頻度は89.6%（575例中515例）であった。主な副作用は、頭痛353例（61.4%）、下痢207例（36.0%）、悪心155例（27.0%）、顎痛143例（24.9%）、筋肉痛80例（13.9%）、嘔吐78例（13.6%）、四肢痛77例（13.4%）、潮紅67例（11.7%）であった。



最初のmorbidity/mortalityイベントが発現するまでの期間のKaplan-Meier曲線（FAS）

バーは95%信頼区間を示す

注）morbidity/mortalityイベントの定義：死亡、肺動脈性肺高血圧症悪化による入院、肺移植・心房中隔裂開術を要する肺動脈性肺高血圧症の悪化、プロスタサイクリン製剤の静脈内/皮下投与・長期酸素療法の開始、又は疾患進行［6分間歩行距離が投与前から15%以上短縮、及び（WHO機能分類クラスⅡ/Ⅲのとき）WHO機能分類クラスの悪化、（Ⅲ/Ⅳのとき）肺動脈性肺高血圧症治療薬の追加］

＊＊17.1.3 国内第Ⅱ相試験（小児）

非盲検非対照試験として、2歳以上15歳未満の肺動脈性肺高血圧症患者6例を対象に、セレキシパグ0.1～0.8mg（体重9kg以上25kg未満）、0.15～1.2mg（体重25kg以上50kg未満）又は0.2～1.6mg（体重50kg以上）を1日2回投与した。主要評価項目であるベースラインから16週時までの肺血管抵抗係数の個別値は下表のとおりであり、全症例（n=6）の変化量（平均値±標準偏差、中央値）は、-5.548±6.876、-4.310Wood単位・m^2であった[7)]。

副作用発現頻度は100.0%（6例中6例）であった。主な副作用は、嘔吐5例（83.3%）、頭痛4例（66.7%）、下痢3例（50.0%）、顎痛、悪心、便秘 各2例（33.3%）であった。

ベースラインから投与16週時までの肺血管抵抗係数の変化

体重	肺血管抵抗係数（Wood単位･m^2）		
	投与開始前	投与16週時	投与開始前からの変化量
9kg以上 25kg未満	14.00	7.67	-6.33
	16.79	7.19	-9.60
25kg以上 50kg未満	17.05	16.01	-1.04
	37.50	20.89	-16.61
50kg以上	9.52	7.23	-2.29
	12.90	15.48	2.58

〈外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症〉

＊17.1.4 国内第Ⅲ相試験

肺動脈血栓内膜摘除術不適応又は本手術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症の患者78例を対象に、プラセボ又はセレキシパグ0.2～1.6mgを1日2回、二重盲検にて投与した。その後、セレキシパグ0.2～1.6mgを1日2回長期投与した。

有効性主要評価項目である肺血管抵抗のベースラインから20週時までの変化量（平均値±標準偏差、中央値）は、セレキシパグ群-98.2±111.3、-89.0dyn・sec/cm^5、プラセボ群-4.6±163.6、-18.0dyn・sec/cm^5であった。肺血管抵抗の20週時までの変化量のプラセボ群との平均値の差は-93.5dyn・sec/cm^5（95%信頼区間：-156.8～-30.3）であり、セレキシパグ群ではプラセボ群と比較して肺血管抵抗が有意に低下した（P=0.006、Wilcoxon順位和検定）[17),18)]。

セレキシパグを投与された74例の患者における副作用発現頻度は90.5%（67/74例）であった。主な副作用は下痢39例（52.7%）、頭痛38例（51.4%）、悪心22例（29.7%）、倦怠感14例（18.9%）、顎痛12例（16.2%）、嘔吐、食欲減退 各10例（13.5%）、筋肉痛9例（12.2%）、関節痛8例（10.8%）であった。

ベースラインから二重盲検終了時（20週）までの肺血管抵抗の変化（FAS）

	評価例数	肺血管抵抗（dyn･sec/cm^5）			
		平均値±標準偏差 中央値		【投与開始前からの変化量】 平均値±標準偏差 中央値 ［中央値の95%信頼区間］	【投与開始前からの変化量の群間差】 平均値の群間差[注2)] ［95%信頼区間］ P値[注3)]
セレキシパグ群	39	投与開始前	523.4±132.8 493.0	-98.2±111.3 -89.0 ［-132.0, -30.0］	-93.5 ［-156.8, -30.3］ 0.006
		投与20週時	425.3±158.6 400.0		
プラセボ群	39	投与開始前	553.1±184.0 473.0	-4.6±163.6 -18.0 ［-62.0, 0.0］	
		投与20週時	548.5±288.4 440.0		

注2）セレキシパグ群－プラセボ群

注3）Wilcoxon順位和検定

18．薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 セレキシパグはヒトプロスタサイクリン受容体に選択的な結合能を有し、cyclic AMP生成量を濃度依存的に増加させ、アゴニスト作用を示した[19),20)]。

18.1.2 セレキシパグは、プロスタグランジン$F_{2\alpha}$による摘出ラット肺葉内動脈標本の収縮を濃度依存的に抑制した[21)]。

18.1.3 主代謝物であるMRE-269も上記18.1.1及び18.1.2の作用を示し、その効力（EC_{50}又はIC_{50}）はセレキシパグと比較して18.1.1では15～33倍、18.1.2では約4倍高かった[19)-21)]。

18.2 肺高血圧モデルラットに対する作用

18.2.1 トロンボキサンA_2受容体アゴニストであるU46619誘発肺高血圧モデルラットにおいて、セレキシパグの投与は右心室圧の上昇を抑制した[22)]。

18.2.2 モノクロタリン誘発肺高血圧モデルラットにおいて、セレキシパグの投与は右心肥大を抑制した[23)]。

18.2.3 モノクロタリン誘発肺高血圧モデルラットにおいて、セレキシパグの投与は肺動脈圧を低下させた。反復投与による肺動脈圧低下効果の減弱は認められなかった[23)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

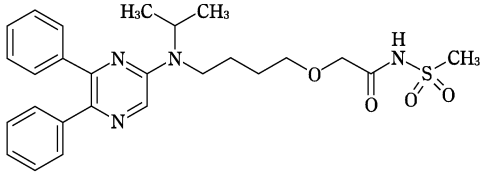
一般名：セレキシパグ（Selexipag）（JAN）

化学名：2-｛4-［(5,6-Diphenylpyrazin-2-yl)（propan-2-yl）amino］butoxy｝-*N*-（methanesulfonyl）acetamide

分子式：$C_{26}H_{32}N_4O_4S$

分子量：496.62

化学構造式：



性状：本品は白色～黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品はジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

分配係数：3.0［1-オクタノール・第1液（pH1.2）］

2.1［1-オクタノール・第2液（pH6.8）］

2.2［1-オクタノール・水］

20．取扱い上の注意

アルミピローの開封後は湿気を避けて保管すること。

＊＊21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈ウプトラビ錠0.2mg〉

30錠［10錠（PTP）×3］、100錠［10錠（PTP）×10］

〈ウプトラビ錠0.4mg〉

30錠［10錠（PTP）×3］、100錠［10錠（PTP）×10］

＊＊23．主要文献

1)社内資料：国内第Ⅰ相：健康成人男性及び健康高齢男性における単回・反復投与試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2）

2)Kaufmann P, *et al*. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73:151-6

3)Kaufmann P, *et al*. Am J Cardiovasc Drugs. 2015;15:195-203

4)社内資料：セレキシパグの非臨床薬物動態試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.4及びCTD2.6.4.5）

5)社内資料：海外第Ⅰ相：単回投与時の吸収、代謝及び排泄の検討（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.5）

6)Kaufmann P, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 2016;82:369-79

7)社内資料：国内第Ⅱ相：小児PAH患者を対象としたオープンラベル試験（2024年12月27日承認、CTD2.7.6.3）

8)社内資料：トランスポーター相互作用試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.7）

9)Axelsen L, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 2021;87（1）:119-28

10)Bruderer S, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 2017;83:2778-88

11)Bruderer S, *et al*. Clin Ther. 2016;38（5）:1228-36

12)Kaufmann P, *et al*. Br J Clin Pharmacol. 2015;80（4）:670-7

13)社内資料：国内第Ⅱ相：肺動脈性肺高血圧症患者対象の非盲検非対照試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.14）

14)Tanabe N, *et al*. Circulation Journal. 2017;81:1360-7

15)社内資料：海外第Ⅲ相：肺動脈性肺高血圧症患者対象の二重盲検比較試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.13）

16)Sitbon O, *et al*. N Engl J Med. 2015;373:2522-33

17)社内資料：国内第Ⅲ相：慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者対象の二重盲検比較試験（2021年8月25日承認、CTD2.7.6.2）

18)Ogo T, *et al*. Eur Respir J. 2022;60:2101694

19)Kuwano K, *et al*. J Pharmacol Exp. Ther. 2007;322（3）:1181-8

20)社内資料：ヒトプロスタサイクリン受容体過剰発現CHO細胞におけるセレキシパグ及びMRE-269のcyclic AMP産生増加作用（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1.3）

21)社内資料：セレキシパグ及びMRE-269のラット肺葉内動脈に対する弛緩作用（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.3.1）

22)社内資料：U46619誘発肺高血圧症ラットにおけるセレキシパグの右心室圧低下作用（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.6.4）

23)Kuwano K, *et al*. J Pharmacol Exp Ther. 2008;326（3）:691-9

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社　製品情報担当

〒601-8550　京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

フリーダイヤル　0120-321-372

TEL　075-321-9064

FAX　075-321-9061

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

26.2 販売提携先

ヤンセンファーマ株式会社

東京都千代田区西神田3-5-2

ウプトラビ®/Uptravi®はActelion Pharmaceuticals Ltd.の登録商標であり、Actelion Pharmaceuticals Ltd.から使用許諾を受けています。

DN
2024年10月改訂（第2版、再審査結果）
＊2024年2月改訂
貯　　法：室温保存
有効期間：5年

日本標準商品分類番号
87219

エンドセリン受容体拮抗薬

劇薬
処方箋医薬品※

マシテンタン錠

オプスミット®錠10mg

Opsumit® 10 mg film-coated tablets

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22700AMX00649000
販売開始	2015年6月

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.4、9.5参照］
2.2 重度の肝障害のある患者［9.3.1、16.6.2参照］
2.3 強いCYP3A4誘導剤（リファンピシン、セイヨウオトギリソウ含有食品、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファブチン）を投与中の患者［10.1、16.7.5参照］
2.4 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	オプスミット錠10mg
有効成分	（1錠中） マシテンタン10mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリソルベート80、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、タルク、大豆レシチン、キサンタンガム

3.2 製剤の性状

色・剤形	白色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	直径（mm）	厚さ（mm）	重さ（mg）
	約5.5	約2.6	約72.8
識別コード	10		

4．効能又は効果

肺動脈性肺高血圧症

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 WHO機能分類クラスⅠにおける有効性及び安全性は確立していない。
5.2 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。

6．用法及び用量

通常、成人には、マシテンタンとして10mgを1日1回経口投与する。

8．重要な基本的注意

8.1 他のエンドセリン受容体拮抗薬において肝酵素値上昇が認められているため、肝機能検査を必ず投与開始前に行い、投与中は、必要に応じて肝機能検査を定期的に実施すること。本剤投与中に臨床的に顕著にAST、ALT値が上昇した場合、これら肝酵素値上昇に伴いビリルビン値が基準値上限の2倍を超える場合、又はこれら肝酵素値上昇に伴い黄疸などの肝障害の徴候を伴う場合には、本剤の投与を中止すること。［9.3.2参照］
8.2 ヘモグロビン減少が起こる可能性があるため、本剤の投与開始前及び投与中は必要に応じてヘモグロビン濃度を定期的に測定することが望ましい。［9.1.1、11.1.1参照］
8.3 本剤の投与により肺水腫の徴候がみられた場合は肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。肺静脈閉塞性疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止すること。［9.1.3参照］
8.4 本剤は血管拡張作用を有するため、本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける可能性がある状態（降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等）にあるのかを十分検討すること。［9.1.2参照］

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重度の貧血のある患者
［8.2、11.1.1参照］

9.1.2 低血圧の患者
［8.4参照］

9.1.3 肺静脈閉塞性疾患患者
本剤を投与しないことが望ましい。血管拡張薬を使用した場合に肺水腫の発現が報告されている。［8.3参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析中の患者
臨床試験では除外されている。

9.2.2 重度の腎障害のある患者
血圧及びヘモグロビンの測定を考慮すること。低血圧及び貧血が起こる可能性がある。［16.6.3参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害のある患者
投与しないこと。類薬において重篤な肝障害の報告がある。国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験では除外されている。［2.2、16.6.2参照］

9.3.2 投与開始前の肝酵素（AST、ALT）値のいずれか又は両方が基準値上限の3倍を超える患者
国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験では除外されている。［8.1、16.6.2参照］

9.4 生殖能を有する者

本剤の投与に際しては、以下について説明及び指導し、妊娠する可能性のある女性には本剤投与開始前及び投与中は1ヵ月に1回妊娠検査を実施すること。［2.1、9.5参照］
・妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性
・投与中及び投与中止後1ヵ月間は確実な避妊法を用いるとともに、妊娠した場合若しくはその疑いがある場合には、医師に直ちに連絡すること

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
動物実験（ラット及びウサギ）で下顎弓癒合異常及び心血管系異常などが報告されており、最小毒性量に基づく安全域はラットで約3倍未満、ウサギで約30倍未満であった。また、胚吸収増加などが報告されている。［2.1、9.4参照］

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）では、本剤は乳汁中に移行することが確認されている。また、母動物（ラット）に妊娠17日から分娩後20日まで経口投与した結果、出生児の体重の低値及び死亡の増加が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

10．相互作用

本剤は主にCYP3A4及びCYP2C9により代謝される。［16.4参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A4誘導剤 リファンピシン（リファジン）、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、カルバマゼピン（テグレトール）、フェニトイン（アレビアチン）、フェノバルビタール（フェノバール）、リファブチン（ミコブティン） [2.3、16.7.5参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	強いCYP3A4誘導作用により、本剤の曝露量を減少させる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A4阻害剤 ケトコナゾール注） HIV感染症治療薬（リトナビル等） [16.7.3参照]	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	強いCYP3A4阻害作用により、本剤の曝露量を増加させる。
中程度のCYP3A4阻害作用かつ中程度のCYP2C9阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール [16.7.6参照]	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	CYP3A4阻害作用及びCYP2C9阻害作用により、本剤の曝露量を増加させる可能性がある。
CYP3A4誘導剤 エファビレンツ、モダフィニル、ルフィナミド等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	CYP3A4誘導作用により、本剤の曝露量を減少させる。

注）経口剤、注射剤は国内未発売

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 貧血（4.0%）

貧血、ヘモグロビン減少が起こる可能性がある。[8.2、9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.5%以上5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		血小板減少	
免疫系障害			過敏症（皮疹、蕁麻疹、血管浮腫）
神経系障害	頭痛	片頭痛、浮動性めまい	
血管障害		潮紅、低血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻閉、呼吸困難	
胃腸障害		悪心/嘔吐、腹痛、下痢	
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症/発疹	
一般・全身障害		浮腫、末梢性浮腫、顔面浮腫、胸痛	
臨床検査		肝機能検査異常、ALT増加、AST増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少	白血球数減少

13. 過量投与

13.1 症状

外国において、健康男性にマシテンタン600mgを単回経口投与した時、主な有害事象は、頭痛、悪心、嘔吐であった。

13.2 処置

マシテンタンは血漿タンパクとの親和性が高く、透析により除去できないと考えられる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外臨床試験において、月経障害、卵巣嚢胞、白血球減少症及び白血球減少に関する有害事象がプラセボ群では1.1%（2/184例）、0.0%（0/184例）、1.6%（4/249例）及び0.0%（0/249例）であったのに対し、マシテンタン10mg投与では5.1%（10/194例）、1.5%（3/194例）、2.5%（6/242例）及び0.8%（2/242例）であり、プラセボに比べ、マシテンタンで多く報告された。

＊**15.1.2** 関連性は明確ではないが本剤投与後に精子数減少をみとめた症例が報告されており、本剤はヒトの精子形成に影響を及ぼすおそれがある。なお、他のエンドセリン受容体拮抗薬を服用した患者においても精子数減少が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

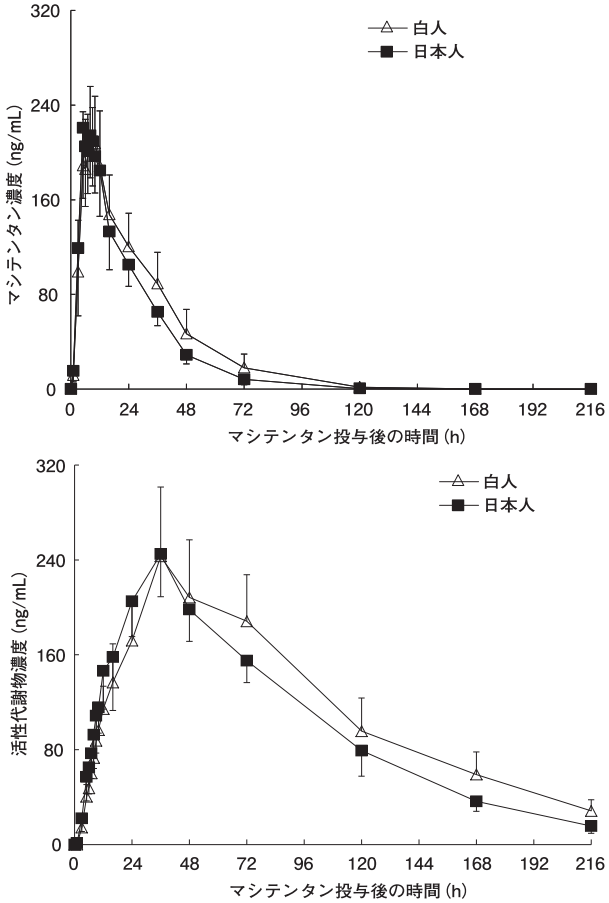
ラット及びイヌの反復投与毒性試験において、精細管萎縮又は拡張が認められた。ラットの反復投与毒性試験において、可逆的な異常精子の割合の増加が認められた。イヌの反復投与毒性試験において、精子形成の低下が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人及び白人健康成人にマシテンタン10mgを単回経口投与した時、マシテンタンは速やかに吸収され、投与後5時間後に最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。活性代謝物は36時間後に達した。マシテンタン及び活性代謝物の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、日本人と白人で大きく異ならなかった[1)]。



健康成人にマシテンタン10mgを単回経口投与した時の血漿中濃度推移

健康成人にマシテンタン10mgを単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
日本人				
マシテンタン	239 (210, 272)	5.0 (5.0 – 10.0)	5664 (5232, 6132)	12.4 (10.5, 14.7)
活性代謝物	242 (218, 270)	36.0 (36.0 – 36.0)	22936 (20828, 25257)	41.4 (38.5, 44.5)
白人				
マシテンタン	224 (193, 260)	8.5 (5.3 – 12.0)	6665 (5326, 8340)	13.8 (11.3, 17.0)
活性代謝物	237 (197, 284)	36.0 (36.0 – 48.0)	26934 (22513, 32224)	52.6 (47.8, 57.9)

n＝10、幾何平均値（95%信頼区間）、t_{max}は中央値（最小値 – 最大値）

16.1.2 反復投与

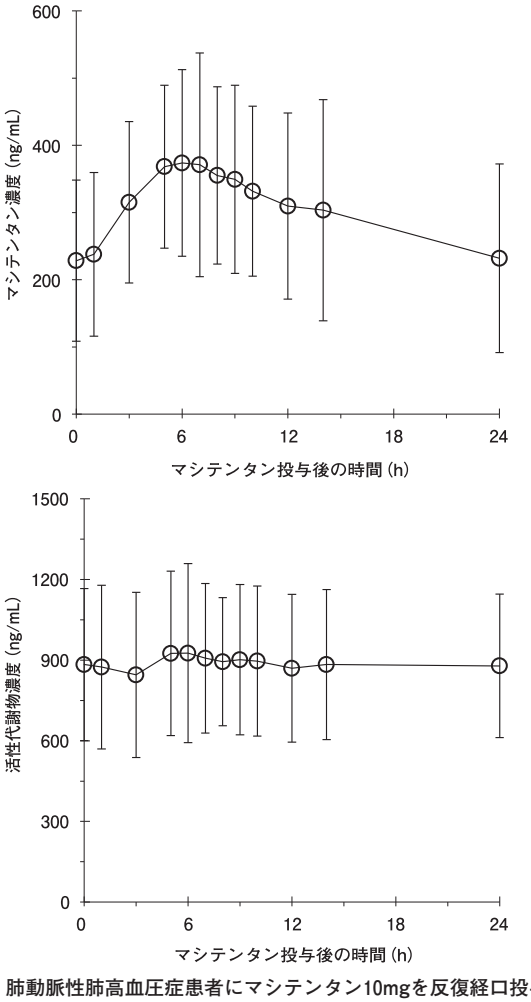
健康成人にマシテンタン10mgを10日間反復経口投与した時、マシテンタン及び活性代謝物の薬物動態パラメータは以下のとおりである[2)]。

健康成人にマシテンタン10mgを反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
マシテンタン				
Day1	193.4 (141.0, 265.3)	6.00 (5.00 – 8.00)	2802.4 (2195.1, 3577.7)	–
Day10	291.2 (220.1, 385.3)	5.00 (5.00 – 10.00)	4190.1 (3426.2, 5124.5)	11.1 (8.8, 13.9)
活性代謝物				
Day1	173.4 (109.7, 273.9)	24.00 (16.00 – 24.00)	2562.1 (1619.3, 4054.0)	–
Day10	879.2 (780.5, 990.3)	8.50 (4.00 – 16.00)	18684.1 (15971.9, 21856.9)	46.6 (41.7, 52.1)

n＝6、幾何平均値（95%信頼区間）、t_{max}は中央値（最小値 – 最大値）

肺動脈性肺高血圧症患者20例にマシテンタン10mgを1日1回少なくとも4週間以上反復経口投与した時、マシテンタン及び活性代謝物の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである[3)]（外国人データ）。



肺動脈性肺高血圧症患者にマシテンタン10mgを反復経口投与した時の血漿中濃度推移

薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
マシテンタン	402.4 (337.7, 479.4)	6.5 (5.0 – 14.0)	6613.3 (5440.4, 8038.9)
活性代謝物	998.6 (877.6, 1136.4)	6.5 (5.0 – 24.0)	20367.4 (17734.8, 23390.8)

n＝20、幾何平均値（95%信頼区間）、t_{max}は中央値（最小値 – 最大値）

肺動脈性肺高血圧症患者にマシテンタン10mgを1日1回24週間以上反復経口投与した時、マシテンタン及び活性代謝物のトラフ時血漿中濃度（n＝22、平均値±標準偏差）は156±85.0ng/mL及び1100±265ng/mLであった[4)、5)]。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人10例にマシテンタン10mgを空腹時又は食後に単回経口投与した時、食後投与時のマシテンタン及び活性代謝物の$AUC_{0-\infty}$、C_{max}は空腹時投与と同様であり、食事の影響は認められなかった[6)]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 タンパク結合率

血漿タンパク結合率は、マシテンタンは99%以上、活性代謝物は99.5%であり、主にアルブミン及びα1-酸性糖タンパク質と結合する[7)]。

＊16.4 代謝

本剤の主要な代謝はCYP酵素、主にCYP3A4及びCYP2Cファミリー（CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19）による。活性代謝物の生成は主にCYP3A4によるものであり、CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19の関与はわずかであった。薬理活性を有さない代謝物の生成は主にCYP2C9によるものであり、CYP2C8、CYP2C19及びCYP3A4の関与はわずかであった。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人6例に^{14}C-マシテンタン10mgを単回経口投与した時、投与後14日間までの放射能回収率は、尿中49.7%、糞中23.9%であった。尿中にマシテンタン及び活性代謝物は排泄されなかった[8)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者での体内動態

高齢者でのマシテンタンの薬物動態は検討されていない。
肺動脈性肺高血圧症患者にマシテンタン10mgを24週間経口投与した時、年齢の増加に伴いマシテンタン及び活性代謝物のトラフ時血漿中濃度が高くなる傾向が認められた[9)]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者における体内動態

健康成人8例及び軽度肝障害患者（Child-Pugh分類A）7例、中等度（Child-Pugh分類B）8例、重度（Child-Pugh分類C）8例にマシテンタン10mgを単回経口投与した時、マシテンタン及び活性代謝物の$AUC_{0-\infty}$は肝障害患者で健康成人の66～94%であったが、$t_{1/2}$は健康成人と肝障害患者で変わらなかった[10)]（外国人データ）。[2.2、9.3.1、9.3.2参照]

16.6.3 腎機能障害患者における体内動態

健康成人8例及び重度腎障害患者（CLcr＝15～29mL/分）8例にマシテンタン10mgを単回経口投与した時、マシテンタンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は健康成人に比べ重度腎障害患者でそれぞれ11%及び24%高く、$t_{1/2}$は10%未満の延長であった。活性代謝物のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は健康成人よりも重度腎障害患者でそれぞれ39%及び58%高く、$t_{1/2}$は約32%延長した[10)]（外国人データ）。[9.2.2参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ワルファリン

健康成人14例に、マシテンタン10mgとワルファリン25mgを併用投与した時、マシテンタンの薬物動態にワルファリンは影響を与えなかった。また、マシテンタンはワルファリンの薬物動態に影響を与えなかった[11)]（外国人データ）。

16.7.2 シルデナフィル

健康成人12例に、マシテンタン10mgとシルデナフィル20mgを併用投与した時、マシテンタンの薬物動態にシルデナフィルは影響を与えなかった。また、マシテンタンはシルデナフィルの薬物動態に影響を与えなかった[12)]（外国人データ）。

16.7.3 ケトコナゾール

健康成人12例に、ケトコナゾール400mg反復投与時にマシテンタン10mgを併用した結果、マシテンタンのC_{max}、t_{max}及び$t_{1/2}$が増加し、$AUC_{0-\infty}$は約2倍に増加した。活性代謝物のC_{max}は51%、$AUC_{0-\infty}$は26%減少し、t_{max}は48時間から72時間に延長した[13)]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.4 シクロスポリン

健康成人10例に、マシテンタン10mg反復投与時にシクロスポリン100mgを併用した結果、マシテンタンのAUC_{τ}及びC_{trough}はそれぞれ10%及び38%増加したが、活性代謝物のAUC_{τ}及びC_{trough}に対する影響は認められなかった[14)]（外国人データ）。

16.7.5 リファンピシン

健康成人10例に、マシテンタン10mg反復投与時にリファンピシン600mgを併用した結果、マシテンタンのAUC_{τ}及びC_{trough}はそれぞれ79%及び93%減少した。活性代謝物のC_{trough}は17%減少したが、AUC_{τ}に対する影響は認められなかった[14)]（外国人データ）。[2.3、10.1参照]

16.7.6 フルコナゾール

生理学的薬物動態モデルによる解析の結果、マシテンタン10mg単剤投与時に比べてフルコナゾール400mg/日の併用時では、マシテンタンのAUC及びC_{max}がそれぞれ約3.8倍及び約1.3倍になることが推定された。活性代謝物のAUC及びC_{max}はそれぞれ約1.0倍及び約0.6倍になることが推定された。［10.2参照］

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

肺動脈性肺高血圧症患者30例を対象に、マシテンタン10mgを1日1回24週間投与した結果、肺血管抵抗では、ベースラインと比べて39.5%低下し、投与前後で有意な改善が認められた。さらに、6分間歩行距離、WHO機能分類がベースラインから改善した。

投与24週後のベースラインからの変化

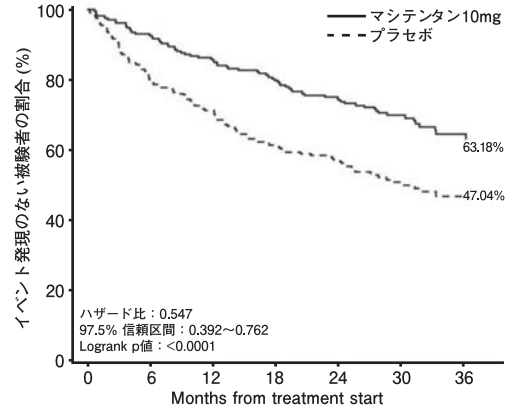
	マシテンタン10mg
肺血管抵抗 平均値±標準偏差（dyn·sec/cm^5） 変化率[注)] 幾何平均値（95%信頼区間）（%）	n＝28 −250±230 60.5 （52.4，69.9）
6分間歩行距離 平均値±標準偏差（m）	n＝30 66±81
WHO機能分類の改善	13例/30例（43.3%）

注）ベースラインを100とした場合のマシテンタン投与後の値の百分率

安全性解析対象症例30例中21例（70.0%）41件に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛9例（30.0%）、潮紅7例（23.3%）、貧血、浮腫及び末梢性浮腫が各2例（6.7%）であった[4)、5)]。

＊17.1.2 海外第Ⅲ相試験

肺動脈性肺高血圧症患者742例に、プラセボ、マシテンタン3mg又は10mgを盲検下長期投与するプラセボ対照第Ⅲ相試験を実施した。最初のmorbidity/mortality[注)]の発現のプラセボに対するハザード比は、マシテンタン10mgでは0.547（97.5%信頼区間：0.392〜0.762、logrank p＜0.0001）であり、マシテンタン10mgの投与で45%のmorbidity/mortalityイベント発現リスク減少効果が認められた。



Number at risk

マシテンタン 10mg	242	208	187	171	155	91	41
プラセボ	250	188	160	135	122	64	23

最初に起こったmorbidity/mortalityのKaplan-Meier曲線

注）morbidity/mortalityの定義：死亡、重大な合併症イベント（心房中隔切開術、肺移植、プロスタノイドの静脈内投与又は皮下投与の開始）又は、その他の肺動脈性肺高血圧症悪化（次のすべてを満たす：6分間歩行距離が投与前から15%以上短縮、肺動脈性肺高血圧症の症状の悪化、追加的な肺動脈性肺高血圧症治療薬の開始）

さらに、表に示すとおり投与6ヵ月後に肺血管抵抗、6分間歩行距離及びWHO機能分類の改善が認められた。

投与6ヵ月後のベースラインからの変化

	プラセボ	マシテンタン10mg
肺血管抵抗 平均値±標準偏差（dyn·sec/cm^5） 変化率[注1)] 幾何平均値（95%信頼区間）（%）	n＝50 156±353 115.8 （104.7，128.1）	n＝48 −226±395 71.3 （62.4，81.4）
6分間歩行距離 平均値±標準偏差（m） 治療効果[注2)]	n＝249 −9.4±100.59 −	n＝242 12.5±83.54 22.0
WHO機能分類の改善 治療効果[注3)]	32例/249例 （12.9%） −	54例/242例 （22.3%） 1.74

注1）ベースラインを100とした場合のマシテンタン投与後の値の百分率
注2）治療効果：プラセボとの差
注3）治療効果：プラセボに対するリスク比

安全性解析対象症例242例中56例（23.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛12例（5.0%）、貧血9例（3.7%）、浮動性めまい及び末梢性浮腫が各6例（2.5%）であった[15)、16)]。また、基準値上限の8倍を超える肝酵素（AST、ALT）値上昇の発現率がプラセボ群では0.4%であったのに対し、マシテンタン10mg投与群では2.1%であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

マシテンタンはET_A及びET_B受容体に対して拮抗作用を示し、^{125}I-ET-1結合に対するIC_{50}値（平均値±標準誤差）はそれぞれ0.49±0.07nM及び391±49nMであった。活性代謝物もマシテンタンと同様の拮抗作用を示し、そのIC_{50}値はそれぞれ3.4±0.20nM及び987±92nMであった[17)、18)]。

18.2 血管収縮の阻害

マシテンタンはラットから摘出した内皮剥離大動脈のエンドセリン（ET）-1刺激誘発収縮（ET_A受容体媒介性）及び上皮剥離気管のサラフォトキシンS6c刺激誘発収縮（ET_B受容体媒介性）を阻害し、そのpA_2値はそれぞれ7.6±0.2（ET_A受容体）及び5.9±0.2（ET_B受容体）であった[17)]。

18.3 病態モデルに対する作用

18.3.1 肺高血圧モデル

マシテンタンはモノクロタリン誘発肺高血圧ラットにおいて、心拍数に影響することなく平均肺動脈圧を低下させ、また、肺動脈肥大及び右室肥大を抑制した。さらに、生存率を改善した[17)、19)]。

18.3.2 高血圧モデル

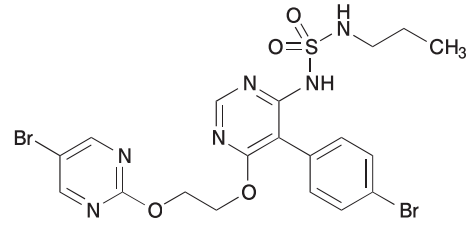
マシテンタンはDahl食塩感受性（Dahl-S）高血圧ラット及び酢酸デオキシコルチコステロン（DOCA）食塩高血圧ラットにおいて、心拍数に影響することなく平均動脈圧を低下させた[17)、20)]。

18.3.3 肺線維症モデル

マシテンタンはブレオマイシン誘発肺線維症ラットにおいて、右室肥大及び肺ヒドロキシプロリン含量を抑制した[21)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：マシテンタン（Macitentan）
化学名：*N*-[5-(4-Bromophenyl)-6-{2-[(5-bromopyrimidin-2-yl)oxy]ethoxy}pyrimidin-4-yl]-*N*′-propylsulfuric diamide
分子式：$C_{19}H_{20}Br_2N_6O_4S$
分子量：588.27
性　状：白色の結晶性の粉末である。ジクロロメタンに極めて溶けやすく、ジメチルスルホキシド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド及びテトラヒドロフランに溶けやすく、アセトン、アセトニトリル及び酢酸エチルにやや溶けやすく、メタノール及びエタノールに溶けにくく、イソプロパノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。
化学構造式：



22．包装

30錠［15錠（PTP）×2］

23．主要文献

1）Bruderer S, et al.：Pharmacology. 2013；91（5-6）：331-338
2）社内資料：日本人健康成人男性を対象とした薬物動態試験（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
3）社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした継続投与試験（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
4）社内資料：日本人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
5）Tahara N, et al.：Circ J. 2016；80：1478-1483
6）社内資料：健康成人男性を対象とした食事の影響の検討（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
7）社内資料：血漿タンパク結合及び赤血球中への移行の検討（2015年3月26日承認、CTD2.7.2.3）
8）Bruderer S, et al.：Xenobiotica. 2012；42：901-910
9）社内資料：血漿中濃度に及ぼす年齢の影響（2015年3月26日承認、CTD2.7.2.3）
10）Sidharta PN, et al.：J Clin Pharmacol. 2014；54（3）：291-300
11）社内資料：健康成人男性を対象としたワルファリンとの薬物相互作用の検討（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
12）社内資料：健康成人男性を対象としたシルデナフィルとの薬物相互作用の検討（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
13）Atsmon J, et al.：Clin Pharmacokinet. 2013；52（8）：685-692
14）Bruderer S, et al.：AAPS J. 2012；14：68-78
15）社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
16）Pulido T, et al.：NEJM. 2013；369：809-818
17）Iglarz M, et al.：JPET. 2008；327：736-745
18）社内資料：ET受容体へのET-1結合試験（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2.2）

19）社内資料：モノクロタリン誘発肺高血圧ラットモデルを用いた検討（2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2）
20）社内資料：高血圧ラットモデルを用いた検討（2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2）
21）社内資料：ブレオマイシン誘発肺線維症ラットモデルを用いた検討（2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

26.2 販売提携先

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

＊＊2024年1月改訂（第3版）
＊2022年9月改訂（第2版）

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
87219

	承認番号	販売開始
錠0.5mg	22600AMX00013000	2014年4月
錠1.0mg	22600AMX00014000	2014年4月
錠2.5mg	22600AMX00015000	2014年4月

可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤
リオシグアト錠
劇薬、処方箋医薬品注）

アデムパス®錠0.5mg
アデムパス®錠1.0mg
アデムパス®錠2.5mg

Adempas tablets 0.5mg/1.0mg/2.5mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.3 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者［9.3.1参照］
2.4 重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス15mL/min未満）のある又は透析中の患者［9.2.1、16.6.2参照］
2.5 硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等）を投与中の患者［10.1、16.7.1参照］
2.6 ホスホジエステラーゼ（PDE）5阻害剤を投与中の患者［10.1、16.7.2参照］
＊2.7 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール）を投与中の患者［10.1、16.7.3参照］
2.8 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬（ベルイシグアト）を投与中の患者［10.1参照］

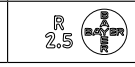
3．組成・性状

3.1 組成

販売名	アデムパス錠0.5mg	アデムパス錠1.0mg	アデムパス錠2.5mg
有効成分	1錠中リオシグアト0.5mg含有	1錠中リオシグアト1.0mg含有	1錠中リオシグアト2.5mg含有
添加剤	結晶セルロース、クロスポビドン、ヒプロメロース、乳糖水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、酸化チタン		
	－	黄色三二酸化鉄	黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	アデムパス錠0.5mg	アデムパス錠1.0mg	アデムパス錠2.5mg
剤形	フィルムコーティング錠		
色調	白色	微黄色	赤橙色
外形			
直径	6mm	6mm	6mm
厚さ	2.8mm	2.8mm	2.8mm
質量	87.5mg	87.5mg	87.5mg

販売名	アデムパス錠0.5mg	アデムパス錠1.0mg	アデムパス錠2.5mg
識別コード			

4．効能又は効果

○外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症
○肺動脈性肺高血圧症

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉
5.1 本剤の使用にあたっては、最新の慢性血栓塞栓性肺高血圧症又は肺動脈性肺高血圧症に対する治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
〈肺動脈性肺高血圧症〉
5.2 肺動脈性肺高血圧症のWHO機能分類クラスⅣにおける有効性及び安全性は確立していない。

6．用法及び用量

用量調節期
通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0mg1日3回経口投与から開始する。2週間継続して収縮期血圧が95mmHg以上で低血圧症状を示さない場合には、2週間間隔で1回用量を0.5mgずつ増量するが、最高用量は1回2.5mg1日3回までとする。収縮期血圧が95mmHg未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。

用量維持期
用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は1回2.5mg1日3回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

＊7.1 患者の状態に応じて1回1.0mg1日3回より低用量からの開始も考慮すること。［9.1.2、9.2.2、9.3.2、9.8、10.2参照］
7.2 投与間隔は約6～8時間間隔とすることが望ましい。ただし、1回の服用を忘れた場合には、次回の服用時刻に1回用量を服用させる。
7.3 3日間以上投与が中断した場合、再開時には、開始時の用量を考慮し、「6.用法及び用量」に従い用量調節を行う。

8．重要な基本的注意

8.1 本剤の投与により肺水腫の徴候がみられた場合には、肺静脈閉塞性疾患との関連性を疑い、投与を中止すること。［9.1.3参照］
8.2 本剤は血管を拡張して血圧を低下させる作用を有している。本剤の投与に際しては、血管拡張作用により

患者が有害な影響を受ける状態(降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等)にあるかどうかを十分検討すること。

8.3 臨床試験において、めまい等が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

8.4 特発性間質性肺炎に伴う症候性肺高血圧症を対象とした国際共同試験において、本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して重篤な有害事象及び死亡が多く認められた。間質性肺病変を伴う肺動脈性肺高血圧症の患者に本剤を投与する場合は、間質性肺疾患の治療に精通した専門医に相談するなど、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。[15.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 抗凝固療法中の患者

気道出血が起こる可能性が高くなるため、喀血が起こりやすく、重篤で致死的な喀血の危険性が高まる可能性がある。患者ごとに本剤投与のリスク・ベネフィットを定期的に評価すること。[11.1参照]

＊9.1.2 投与前の収縮期血圧が95mmHg未満の患者

過度の血圧低下が起こるおそれがある。本剤の投与に際しては、患者における治療上のリスク・ベネフィットを考慮して慎重に判断すること。国際共同第Ⅲ相試験では除外されている。[7.1参照]

9.1.3 肺静脈閉塞性疾患の患者

本剤を投与しないことが望ましい。心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。[8.1参照]

9.1.4 喫煙者

禁煙させることが望ましい。非喫煙者に比べて本剤の血漿中濃度が低下する。[16.6.1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者又は透析中の患者

クレアチニン・クリアランス15mL/min未満の患者又は透析中の患者には投与しないこと。血中濃度が著しく上昇するおそれがある。国際共同第Ⅲ相試験では除外されている。[2.4、16.6.2参照]

＊9.2.2 軽度又は中等度の腎機能障害患者

1回0.5mg1日3回からの開始も考慮すること。クレアチニン・クリアランス15～80mL/min未満の患者では血中濃度が上昇する。[7.1、16.6.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

Child-Pugh分類Cの患者には投与しないこと。血中濃度が著しく上昇するおそれがある。国際共同第Ⅲ相試験では除外されている。[2.3参照]

＊9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害患者

Child-Pugh分類A又はBの患者では血中濃度が上昇する。[7.1、16.6.3参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に以下について説明及び指導し、必要に応じて妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。[9.5参照]

・妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼす危険性があること。
・本剤の服用開始後は確実な避妊法を用いること。
・妊娠した場合若しくはその疑いがある場合には、直ちに医師に連絡すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験において、ラットで心室中隔欠損、骨化遅延(胸骨分節)及び全胚吸収がヒトの8.1倍の全身曝露量で発現することが報告されている[1)]。また、ウサギで流産及び全胚吸収がそれぞれヒトの3.8倍及び12.6倍の全身曝露量で発現することが報告されている[2)]。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット、経口投与)で乳汁中に投与量の2.2%が移行することが報告されている[3)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＊9.8 高齢者

血中濃度の上昇が認められている。[7.1、16.6.4参照]

10. 相互作用

＊本剤は、主にCYP1A1、CYP2C8、CYP2J2及びCYP3Aにより代謝される。本剤はP-糖タンパク/乳癌耐性タンパク(P-gp/BCRP)の基質であるため、これらの阻害薬若しくは誘導薬により血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。また、本剤及び主代謝物M-1はCYP1A1阻害作用がある(*in vitro*)。

＊10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸剤及びNO供与剤 ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等 [2.5、16.7.1参照]	本剤単回投与後にニトログリセリンを舌下投与したときに、プラセボ投与に比べて有意な収縮期血圧の低下が認められている。	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強する。
PDE5阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩(バイアグラ、レバチオ) タダラフィル(シアリス、アドシルカ、ザルティア) ＊＊バルデナフィル塩酸塩水和物 [2.6、16.7.2参照]	症候性低血圧を起こすことがある。	細胞内cGMP濃度が増加し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール(イトリゾール) ボリコナゾール(ブイフェンド) [2.7、16.7.3参照]	ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)との併用により本剤のAUCが150%増加し、Cmaxは46%上昇した。また、消失半減期が延長し、クリアランスも低下した。	複数のCYP分子種(CYP1A1、CYP3A等)及びP-gp/BCRP阻害により本剤のクリアランスが低下する。
可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬 ベルイシグアト(ベリキューボ) [2.8参照]	症候性低血圧を起こすおそれがある。	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A1阻害剤 エルロチニブ、ゲフィチニブ ＊[7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いCYP1A1阻害薬との併用には注意すること。	CYP1A1阻害により本剤のクリアランスが低下する。
＊リトナビル含有製剤 ＊アタザナビル ＊リルピビリン含有製剤 ＊コビシスタット含有製剤 ＊アバカビル含有製剤 ＊ダルナビル含有製剤 ＊ホスアンプレナビル ＊[7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある[4]。 これらの薬剤を投与中の患者に本剤の投与を開始する場合は、1回0.5mg1日3回からの開始も考慮すること。	これら薬剤のCYP1A1及び/又はCYP3A阻害により本剤のクリアランスが低下する。
CYP1A1で代謝される薬剤 イストラデフィリン、グラニセトロン、エルロチニブ	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤及びM-1のCYP1A1阻害によりこれら薬剤のクリアランスが低下する。
シクロスポリン ＊[7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いP-gp/BCRP阻害薬との併用には注意すること。	P-gp/BCRP阻害により本剤のクリアランスが低下する。
制酸剤 水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤等 [16.7.4参照]	水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤との併用により本剤のAUCが34%減少し、Cmaxは56%低下した。 制酸剤は本剤投与後1時間以上経過してから服用させること。	消化管内pHの上昇により本剤のバイオアベイラビリティが低下する。
CYP3A阻害剤 ＊クラリスロマイシン、エリスロマイシン等 ＊[7.1、16.7.7参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、強いCYP3A阻害薬との併用には注意すること。	CYP3A阻害により本剤のクリアランスが低下する。
ボセンタン [16.7.5参照]	ボセンタンを併用した肺動脈性肺高血圧症患者において、本剤のAUCが27%減少した。	CYP3Aの誘導により本剤のクリアランスが上昇する。
CYP3A誘導薬 フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等	強いCYP3A誘導薬との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	CYP3A誘導により本剤のクリアランスが上昇する。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 喀血(0.2%)、肺出血(頻度不明)

[9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、浮動性めまい			
感覚器		鼻閉	鼻出血	
消化器	消化不良	悪心、胃・腹部痛、下痢、嘔吐、胃食道逆流、便秘、嚥下障害、胃炎、腹部膨満		胃腸炎
循環器		低血圧、動悸、潮紅、失神		
呼吸器		呼吸困難		
血液		貧血		
その他		末梢性浮腫、疲労、顔面浮腫		

13. 過量投与

13.1 症状

過度の血圧低下等が起こる可能性がある。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。また、本剤はタンパク結合率が高いので、血液透析による除去は期待できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

適応外であるが、特発性間質性肺炎に伴う症候性肺高血圧症患者147例を対象とした国際共同プラセボ対照比較試験において、プラセボ投与群に比較して本剤投与群では重篤な有害事象及び死亡が多く認められ、試験が早期に中止された。主要投与期(二重盲検下)では、重篤な有害事象は本剤投与群で73例中27例(37.0%)、プラセボ投与群で74例中17例(23.0%)、死亡は本剤投与群で73例中8例(11.0%)、プラセボ投与群で74例中3例

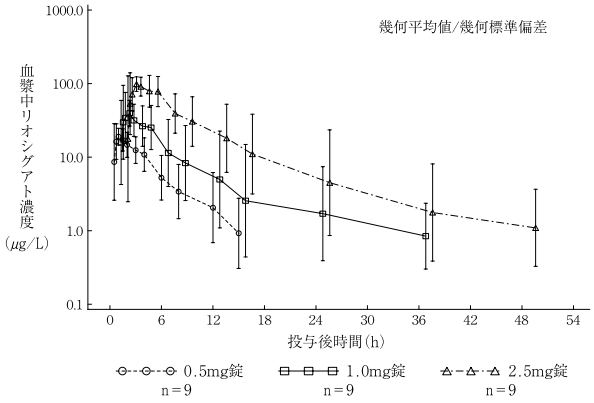
(4.1%)認められた。長期継続投与期(二重盲検期及び非盲検期)では、重篤な有害事象は本剤投与継続群で32例中12例(37.5%)、プラセボから本剤への切替え群で38例中21例(55.3%)、死亡は本剤投与継続群で32例中1例(3.1%)、プラセボから本剤への切替え群で38例中8例(21.1%)認められた。[8.4参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性27例に本剤0.5、1.0及び2.5mgを空腹時単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、血漿中リオシグアト濃度は投与1～1.5時間後にピークに達し、Cmax及びAUCは用量に応じて増加した[5]。

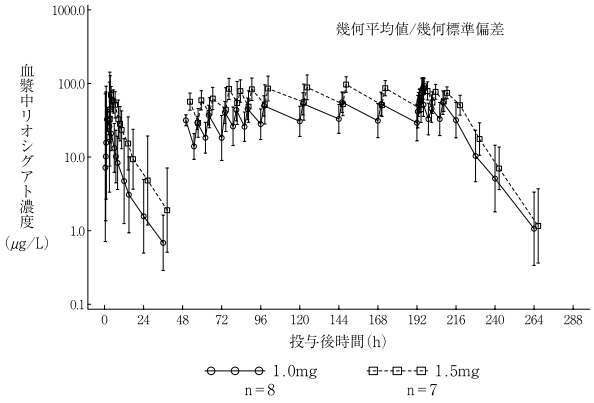


投与量	Cmax (μg/L)	tmax※ (h)	AUC (μg・h/L)	t1/2 (h)
0.5mg	22.9/31.5	1.0 (0.5-1.5)	106/56.4	4.15/46.1
1.0mg	49.7/23.6	1.0 (0.5-1.5)	272/101	6.33/86.4
2.5mg	126/17.1	1.5 (0.75-4.0)	824/70.9	7.59/47.2

幾何平均値/幾何CV%　　※：中央値(範囲)

16.1.2 反復投与

日本人健康成人男性15例に本剤1.0及び1.5mgを1日3回7日間反復投与したとき、血漿中リオシグアト濃度は、投与開始7日後までに定常状態に達した。定常状態におけるCmaxは初回投与に比べて1.18～1.25倍増加したが、AUCはほとんど変動しなかった[6]。



投与量	Cmax (μg/L)	tmax※ (h)	AUC(0-7) (μg・h/L)	t1/2 (h)
1.0mg 1日3回	59.9/35.8	1.50 (0.5-4.0)	325/40.3	9.69/28.7
1.5mg 1日3回	101/27.6	1.50 (0.5-4.0)	516/29.3	9.17/25.7

幾何平均値/幾何CV%　　※：中央値(範囲)

16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態の結果、国際共同第Ⅲ相試験に組み入れられた慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者及び肺動脈性肺高血圧症患者における定常状態のAUCは、健康成人の約3倍と推定された。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

本剤の絶対的バイオアベイラビリティは94%であった(外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

健康成人男性23例に本剤2.5mgを高脂肪食・高カロリー食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、本剤のCmaxはおよそ35%低下したが、AUCは低下しなかった(外国人データ)。

16.3 分布

本剤の定常状態での分布容積は30Lである。本剤の血漿タンパク結合率は約95%であり、主に血清アルブミン及びα1-酸性糖タンパクと結合した(*in vitro*)。

16.4 代謝

本剤は、主にCYP1A1、CYP2C8、CYP2J2及びCYP3Aによって脱メチル化され、主代謝物M-1が生成される(*in vitro*)。その後、薬理活性のないN-グルクロン酸抱合体に代謝される。肝臓及び肺において主代謝物の生成に関わるCYP1A1は、タバコの煙等に含まれる多環芳香族炭化水素によって誘導されることが報告されている。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 喫煙者

喫煙者では本剤の血漿中濃度が50～60%低下する。喫煙によって、本剤の代謝酵素であるCYP1A1が誘導されるためと考えられる[7](外国人データ)。[9.1.4参照]

＊16.6.2 腎機能障害患者

軽度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス50～80mL/min未満)、中等度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス30～50mL/min未満)、重度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス30mL/min未満)の非喫煙者では、本剤のAUCは健康成人と比べてそれぞれ98%、128%、72%増加した[8](外国人データ)。[2.4、9.2.1、9.2.2参照]

16.6.3 肝機能障害患者

軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)及び中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)の非喫煙者では、本剤のAUCは健康成人と比べてそれぞれ72%及び62%増加した[9](外国人データ)。[9.3.2参照]

16.6.4 高齢者

高齢者(65歳以上)では、全身及び腎クリアランスの低下により、若年者よりもAUCが約40%高かった[10](外国人データ)。[9.8参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ニトログリセリン

健康成人6例を対象としたプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験により本剤2.5mg又はプラセボ投与8及び24時間後の各時点でニトログリセリン0.4mgを舌下投与したときの薬力学的相互作用を検討した。相加的な血管拡張作用がみられ、本剤投与8時間後のニトログリセリン舌下投与時でも、プラセボ投与よりも有意な収縮期血圧の低下が認められた[11](外国人データ)。[2.5、10.1参照]

16.7.2 シルデナフィルクエン酸塩

シルデナフィルクエン酸塩20mg1日3回投与により安定している肺動脈性肺高血圧症患者7例を対象として、本剤0.5mgをシルデナフィルクエン酸塩20mg投与3時間後、さらに1.0mgを2時間後に単回投与したときの肺及び全身血行動態に及ぼす影響を検討した。本剤をシルデナフィルクエン酸塩に上乗せ投与したところ、血行動態に相加的な影響が認められた[12](外国人データ)。[2.6、10.1参照]

16.7.3 ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)

健康成人16例を対象としたクロスオーバー試験により本剤0.5mgを単独又はケトコナゾール400mgを1日1回4日間投与後に併用して食後単回投与した。ケトコナゾール併用により本剤のCmaxが46%上昇し、AUCが約150%増加した。なお、代謝物M-1のCmaxは49%低下し、AUCは24%減少した[13](外国人データ)。[2.7、10.1参照]

16.7.4 制酸剤

健康成人12例を対象としたクロスオーバー試験により本剤2.5mgを単独又は水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム合剤10mLと併用して、それぞれ空腹時単回投与した。制酸剤との併用により本剤のCmaxが56%低下し、AUCは34%減少した。なお、消失半減期が5.9時間から8.6時間に延長した[14](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.5 ボセンタン

肺動脈性肺高血圧症患者における母集団薬物動態解析の結果では、ボセンタンを非併用の患者に比べ併用した患者では、本剤の定常状態におけるAUCが27%低かった[15](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.6 オメプラゾール

健康成人12例を対象としたクロスオーバー試験により本剤2.5mgを単独で又はオメプラゾール40mgを1日1回4日間投与後に空腹時単回投与した。オメプラゾール併用による本剤のCmax及びAUCの低下はそれぞれ35%及び26%であった[16](外国人データ)。

16.7.7 クラリスロマイシン

健康成人14例を対象としたクロスオーバー試験により本剤1.0mgを単独又はクラリスロマイシン500mgを1日2回4日間投与後に併用して食後単回投与した。クラリスロマイシン併用により本剤のCmaxが4%上昇し、AUCが41%増加した[17](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.8 その他の薬剤

アセチルサリチル酸、ミダゾラム、ワルファリンの併用において、臨床的に意味のある相互作用はみられなかった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性血栓塞栓性肺高血圧症〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

肺動脈血栓内膜摘除術不適応又は本手術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者261例(日本人16例を含む)を対象とした比較試験において、本剤(用量調節法：被験者の血圧、忍容性等に応じて1.0～2.5mgを1日3回8週間投与し、8週時点の用量をさらに8週間投与)又はプラセボを16週間投与した。その結果、有効性主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化は、プラセボ投与群と比べ本剤投与群において有意に大きかった(p＜0.0001、層別Wilcoxon検定)。さらに、副次的評価項目[肺血管抵抗、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)、WHO機能分類]においても、本剤投与群ではプラセボ投与群に比べて有意な改善効果を示し、6分間歩行距離と一貫した結果であった[18]。

評価項目 (単位)	本剤投与群 [症例数]	プラセボ投与群 [症例数]
主要評価項目		
6分間歩行距離 (m) 平均値±SD	38.9±79.3 [173]	-5.5±84.3 [88]
投与群間の比較：45.69(24.74～66.63)※1　p＜0.0001※2		
主な副次的評価項目		
肺血管抵抗 (dynes・sec・cm^{-5}) 平均値±SD	-225.7±247.5 [151]	23.1±273.5 [82]
投与群間の比較：-246.43(-303.33～-189.53)※1　p＜0.0001※2		
NT-proBNP (pg/mL) 平均値±SD	-290.7±1716.9 [150]	76.4±1446.6 [73]
投与群間の比較：-443.99(-842.95～-45.03)※1　p＜0.0001※2		
WHO機能分類※3 症例数(%)		
改善	57(32.9%)	13(14.9%)
不変	107(61.8%)	68(78.2%)
悪化	9(5.2%)	6(6.9%)
投与群間の比較：p＝0.0026※2		

SD：標準偏差

※1：ベースライン値を共変量、投与群及び国／地域を主効果とした共分散分析より推定した最小二乗平均値の差(本剤投与群－プラセボ投与群)とその95%信頼区間

※2：国／地域を層とした層別Wilcoxon検定
主要評価項目が有意水準両側5%で有意であった場合、副次的評価項目について表に示した項目の順に逐次的な検定を実施した。

※3：WHO機能分類のクラスが1段階以上改善した場合を「改善」、変化しなかった場合を「不変」、1段階以上悪化した場合を「悪化」と分類した。投与群間の比較のための検定には、クラスの変化量(治験終了時のクラス－開始時のクラス)を用いた。

日本人部分集団は少数例(本剤投与群：11例、プラセボ投与群：5例)であり、ばらつきが大きく、主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、本剤投与群で31.9±148.6m(中央値：64.0m)、プラセボ投与群で36.0±36.4m(中央値：14.0m)であった。しかしながら、主な副次的評価項目である肺血管抵抗の変化量は、本剤投与群で-129.6±122.5(dynes・sec・cm^{-5})、プラセボ投与群では15.7±120.8(dynes・sec・cm^{-5})であり、全体集団と同様に血行動態改善効果が認められた[18]。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(長期継続投与試験)

プラセボ対照二重盲検比較試験に参加した慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者237例を対象に、本剤0.5～2.5mg1日3回の用量で適宜漸増する長期継続投与試験を実施した。237例(日本人14例を含む)を対象とした中間解析の結果、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後(218例)で56.5m、9ヵ月後(215例)で49.7m、12ヵ月後(172例)で51.3m、18ヵ月後(114例)で51.1mであった。プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた本剤投与による6分間歩行距離の改善は、長期継続投与においても維持されていることが示された。日本人部分集団(14例)においては、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後(11例)で86.3m、9ヵ月後(12例)で80.9m、12ヵ月後(12例)で62.9m、18ヵ月後(9例)で89.6mであった[19]。

〈肺動脈性肺高血圧症〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

肺動脈性肺高血圧症患者443例(日本人26例を含む)を対象とした比較試験において、本剤[用量調節法1(用量調節群)：被験者の血圧、忍容性等に応じて1.0～2.5mgを1日3回8週間投与し、8週時点の用量をさらに4週間投与、用量調節法2(1.5mg群、探索的用量群〔63例〕)：被験者の血圧、忍容性等に応じて最大1.5mgまでを1日3回8週間投与し、8週時点の用量をさらに4週間投与]又

はプラセボを12週間投与した。その結果、有効性主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化は、プラセボ投与群と比べ用量調節群において有意に大きかった(p＜0.0001、層別Wilcoxon検定)。さらに、副次的評価項目[肺血管抵抗、NT-proBNP、WHO機能分類]においても、用量調節群ではプラセボ投与群に比べて有意な改善効果を示し、6分間歩行距離と一貫した結果であった[20]。

評価項目 (単位)	本剤投与群 [症例数]	プラセボ投与群 [症例数]
主要評価項目		
6分間歩行距離 (m) 平均値±SD	29.6±65.8 [254]	-5.6±85.5 [126]
投与群間の比較：35.78(20.06～51.51)※1　p＜0.0001※2		
主な副次的評価項目		
肺血管抵抗 (dynes・sec・cm^{-5}) 平均値±SD	-223.3±260.1 [232]	-8.9±316.6 [107]
投与群間の比較：-225.72(-281.37～-170.08)※1　p＜0.0001※2		
NT-proBNP (pg/mL) 平均値±SD	-197.9±1721.3 [228]	232.4±1011.1 [106]
投与群間の比較：-431.81(-781.52～-82.10)※1　p＜0.0001※2		
WHO機能分類※3 症例数(%)		
改善	53(20.9%)	18(14.4%)
不変	192(75.6%)	89(71.2%)
悪化	9(3.5%)	18(14.4%)
投与群間の比較：p＝0.0033※2		

SD：標準偏差

※1：ベースライン値を共変量、投与群、割り付け時の層別因子(PAH治療薬の併用の有無)及び国／地域を主効果とした共分散分析より推定した最小二乗平均値の差(用量調節群－プラセボ投与群)とその95%信頼区間

※2：割り付け時の層別因子及び国／地域を層とした層別Wilcoxon検定
主要評価項目が有意水準両側5%で有意であった場合、副次的評価項目について表に示した項目の順に逐次的な検定を実施した。

※3：WHO機能分類のクラスが1段階以上改善した場合を「改善」、変化しなかった場合を「不変」、1段階以上悪化した場合を「悪化」と分類した。投与群間の比較のための検定には、クラスの変化量(治験終了時のクラス－開始時のクラス)を用いた。

日本人部分集団は少数例(用量調節群：16例、プラセボ投与群：7例、1.5mg群：3例)であり、ばらつきが大きく、主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、用量調節群で21.4±35.7m(中央値：23.0m)、プラセボ投与群で40.1±49.4m(中央値：32.0m)であり、明らかな差は認められなかった。しかしながら、主な副次的評価項目である肺血管抵抗の変化量は、用量調節群で-160.6±161.7(dynes・sec・cm^{-5})、プラセボ投与群では-73.9±163.1(dynes・sec・cm^{-5})であり、全体集団と同様に、本剤投与による血行動態改善効果が認められた[20]。

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験(長期継続投与試験)

プラセボ対照二重盲検比較試験に参加した肺動脈性肺高血圧症患者396例を対象に、本剤0.5～2.5mg1日3回の用量で適宜漸増する長期継続投与試験を実施した。396例(日本人21例を含む)を対象とした中間解析の結果、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後(366例)で52.8m、9ヵ月後(354例)で52.2m、12ヵ月後(327例)で51.4m、18ヵ月後(245例)で49.6mであった。プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた本剤投与による6分間歩行距離の改善は、長期継続投与においても維持されていることが示された。日本人部分集団(21例)においては、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後(18例)で60.8m、9ヵ月後(18例)で57.3m、12ヵ月後(18例)で50.2m、18ヵ月後(10例)で69.7mであった[21]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

内因性一酸化窒素(NO)に対する可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)の感受性を高める作用とNO非依存的に直接sGCを刺激する作用の2つの機序を介し、環状グアノシン一リン酸(cGMP)の産生を促進する[22]。

18.2 肺高血圧症モデルに対する作用

低酸素誘発肺高血圧症マウスモデル及びモノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおいて、経口投与で右室収縮期圧の上昇、右室肥大及び肺血管リモデリングを抑制した[22]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リオシグアト(Riociguat)

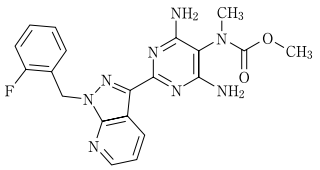
化学名：Methyl *N*-(4,6-diamino-2-{1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl)-*N*-methylcarbamate

分子式：$C_{20}H_{19}FN_8O_2$

分子量：422.42

性状：本品は白色～帯黄色の粉末である。
本品は*N*,*N*-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
〈肺動脈性肺高血圧症〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈アデムパス錠0.5mg〉
100錠[10錠(PTP)×10]
〈アデムパス錠1.0mg〉
100錠[10錠(PTP)×10]
〈アデムパス錠2.5mg〉
100錠[10錠(PTP)×10]

23. 主要文献

1)社内資料: ラットにおける胚・胎児発生に関する毒性試験(2014年1月17日承認、CTD2.6.6.6.2)
2)社内資料: ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験(2014年1月17日承認、CTD2.6.6.6.3)
3)社内資料: ラットにおける乳汁中分泌に関する試験(2014年1月17日承認、CTD2.6.4.6.4)
＊4)DeJesus E, et al.: Pulm Circ. 2019; 9: 1-10

5)社内資料: 健康成人における単回投与試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.9)
6)社内資料: 健康成人における反復投与試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.10)
7)社内資料: 外国人健康被験者における薬物動態の統合解析レポート(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.3.4)
8)社内資料: 外国人腎障害患者を対象とした臨床薬理試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.17)
9)社内資料: 外国人肝障害患者を対象とした臨床薬理試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.19)
10)社内資料: 外国人高齢者における薬物動態試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.15)
11)社内資料: ニトログリセリンとの薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.3.3)
12)社内資料: シルデナフィルクエン酸塩との薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.3.4)
13)社内資料: ケトコナゾールとの薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.2.1)
14)社内資料: 制酸剤との薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.1.2)
15)社内資料: 肺動脈性肺高血圧症患者における第Ⅲ相試験の母集団PK/PD解析レポート(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.3.4.2.2.2.3)
16)社内資料: オメプラゾールとの薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.1.1)
17)社内資料: クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2.3.2.2)
18)社内資料: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.36)
19)社内資料: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における長期継続投与試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.37)
20)社内資料: 肺動脈性肺高血圧症患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験(2015年2月20日承認、CTD2.7.6.39)
21)社内資料: 肺動脈性肺高血圧症患者における長期継続投与試験(2015年2月20日承認、CTD2.7.6.40)
22)Schermuly RT, et al.: Eur Respir J. 2008; 32: 881-891

＊＊24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社　MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

26.2 販売提携

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

Ⓡ：バイエルグループの登録商標