

**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

---

**WINREVAIR™**  
sotatercepte**APRESENTAÇÕES**

## WINREVAIR™

Pó liofilizado para solução injetável de

- 45 mg de sotatercepte em frasco-ampola de dose única em embalagem com 1 frasco-ampola, 1 seringa preenchida de diluente, 1 adaptador, 1 seringa, 1 agulha e 4 envelopes com lenços umedecidos com álcool.
- 45 mg de sotatercepte em frasco-ampola de dose única em embalagem com 2 frascos-ampolas, 2 seringas preenchidas de diluente, 2 adaptadores, 1 seringa, 1 agulha e 8 envelopes com lenços umedecidos com álcool.
- 60 mg de sotatercepte em frasco-ampola de dose única em embalagem com 1 frasco-ampola, 1 seringa preenchida de diluente, 1 adaptador, 1 seringa, 1 agulha e 4 envelopes com lenços umedecidos com álcool.
- 60 mg de sotatercepte em frasco-ampola de dose única em embalagem com 2 frascos-ampolas, 2 seringas preenchidas de diluente, 2 adaptadores, 1 seringa, 1 agulha e 8 envelopes com lenços umedecidos com álcool.

**USO SUBCUTÂNEO****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

## WINREVAIR™ 45 mg

Frasco-ampola de dose única de 45 mg: Cada frasco contém 45 mg de sotatercepte. Após reconstituição com 1,0 mL de Água para Injetáveis, a concentração resultante é de 50 mg/1,0 mL de sotatercepte e o volume nominal de entrega é de 0,9 mL.

## WINREVAIR™ 60 mg

Frasco-ampola de dose única de 60 mg: Cada frasco contém 60 mg de sotatercepte. Após reconstituição com 1,3 mL de Água para Injetáveis, a concentração resultante é de 50 mg/1,0 mL de sotatercepte e o volume nominal de entrega é de 1,2 mL.

Excipientes: ácido cítrico monoidratado, polissorbato 80, sacarose e citrato trissódico di-hidratado.

Diluente: água para injetáveis.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

---

**1. INDICAÇÕES**

WINREVAIR™, associado a outras terapias, é indicado para o tratamento de adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 da Organização Mundial da Saúde [OMS]) para aumentar a capacidade de exercício e retardar a progressão da doença.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA****Hipertensão arterial pulmonar em indivíduos adultos**

A eficácia de WINREVAIR™ foi avaliada em pacientes adultos com HAP no estudo STELLAR. O STELLAR foi um estudo clínico global, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, de grupos paralelos, no qual 323 pacientes com HAP (Grupo 1 CF II ou III da OMS) foram randomizados 1:1 para receber WINREVAIR™ (dose alvo de 0,7 mg/kg) (n=163) ou placebo (n=160) administrado por via subcutânea uma vez a cada 3 semanas.

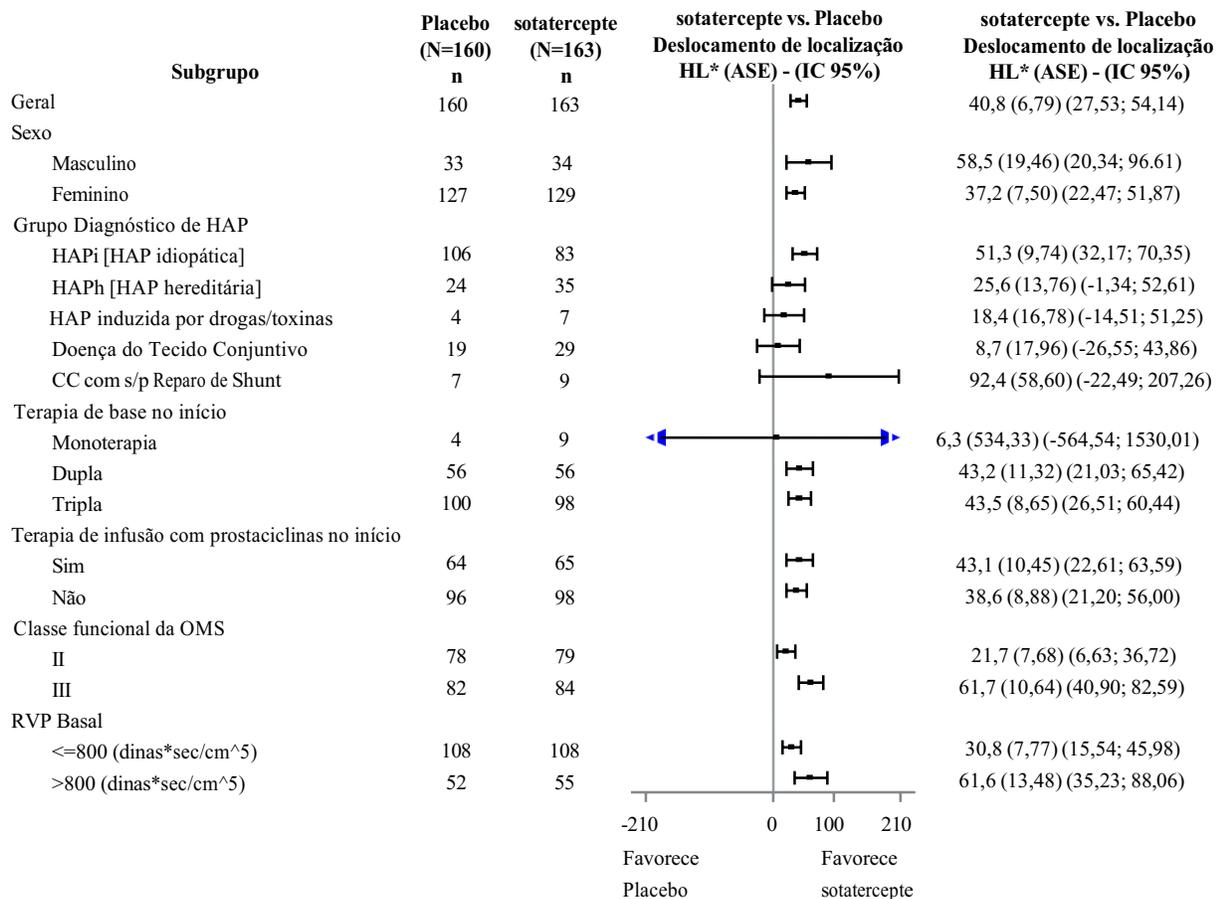
As características demográficas e clínicas iniciais foram geralmente comparáveis entre os grupos WINREVAIR™ e placebo. Os participantes deste estudo eram adultos com idade mediana de 48,0 anos (intervalo: de 18 a 82 anos); peso médio 68 kg (intervalo: de 38,0 a 141,3 kg); 89,2% dos participantes eram brancos e 79,3% não eram hispânicos ou latinos; e 79,3% eram do sexo feminino. As etiologias mais comuns de HAP foram HAP idiopática (58,5%), HAP hereditária (18,3%) e HAP associada a doenças do tecido conjuntivo (DTC) (14,9%). O tempo médio entre o diagnóstico de HAP e a seleção foi de 8,76 anos. A maioria dos participantes estava recebendo terapia de base tripla (61,3%) ou dupla (34,7%) para HAP, e mais de um terço (39,9%) estava recebendo infusões de prostaciclina. Todos os pacientes estavam recebendo terapia de base estável para HAP há pelo menos 90 dias e continuaram assim durante todo o estudo. As proporções de participantes em CF II da OMS (48,6%) e em CF III da OMS (51,4%) foram semelhantes em ambos os grupos.

O estudo STELLAR excluiu pacientes com diagnóstico de hipertensão pulmonar (HP) dos Grupos 2, 3, 4 ou 5 da OMS; HAP associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), HAP associada à hipertensão portal, HAP associada à esquistossomose e doença veno-oclusiva pulmonar. Outros critérios de exclusão incluíram, mas não se limitaram a: nível de hemoglobina acima do limite superior de normalidade específico por gênero na triagem, conforme teste laboratorial local; contagem basal de plaquetas  $<50.000/\text{mm}^3$  ( $<50,0 \times 10^9/\text{L}$ ) na triagem;

hipertensão sistêmica não controlada, evidenciada por pressão arterial (PA) sistólica sentada >160 mmHg ou PA diastólica sentada >100 mmHg durante a visita após um período de repouso; PA sistólica basal <90 mmHg na triagem.

O desfecho primário de eficácia foi a mudança em relação ao valor basal na Semana 24 na distância no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M). No grupo de tratamento WINREVAIR™, a mediana da mudança ajustada por placebo no TC6M em relação ao valor basal na Semana 24, foi de 40,8 metros (IC 95%: 27,5; 54,1;  $p < 0,001$ ). A mediana das mudanças ajustadas por placebo no TC6M na Semana 24, também foi avaliada em subgrupos (veja **Figura 1**).

**Figura 1: Mudança na distância do teste de caminhada de 6 minutos (metros) basal na Semana 24 em subgrupos**



CC = Cardiopatia congênita

\* Estimativa de mudança de localização de Hodges-Lehmann em relação ao placebo (mediana de todas as diferenças pareadas). ASE = erro padrão assintótico

A mudança em relação à linha de base no TC6M na Semana 24 para os indivíduos que morreram recebeu um valor de -2000 metros para receber a pior classificação. A mudança em relação à linha de base no TC6M na Semana 24 para indivíduos que faltaram dados devido a um evento de piora clínica não fatal foi imputada a -1000 metros para receber a próxima pior classificação.

A melhora clínica foi um desfecho pré-definido medido pela proporção de pacientes que atingiram todos os três seguintes critérios na Semana 24 em relação ao valor basal: melhora no TC6M (aumento  $\geq 30$  m), melhora no peptídeo natriurético pró-tipo B N-terminal (NT-proBNP) (diminuição no NT-proBNP  $\geq 30\%$  ou manutenção/obtenção do nível de NT-proBNP  $< 300$  ng/L) e melhora da CF OMS ou manutenção da CF II da OMS. A progressão da doença foi medida pelo tempo até o óbito ou primeira ocorrência de um evento de piora clínica. Os eventos de piora clínica incluíram inclusão na lista para transplante pulmonar e/ou cardíaco, necessidade de iniciar terapia de resgate com uma terapia de HAP de base aprovada ou a necessidade de aumentar a dose de prostaciclina infusional em  $\geq 10\%$ , necessidade de septostomia atrial, hospitalização por piora da HAP ( $\geq 24$  horas), ou deterioração da HAP (piora da CF da OMS e redução da distância do TC6M  $\geq 15\%$ , com ambos os eventos ocorrendo ao mesmo tempo ou em momentos diferentes). Os eventos de piora clínica e óbito foram registrados até que o último paciente completasse a visita da Semana 24 (dados até a linha de corte dos dados; duração mediana da exposição de 33,6 semanas).

Os pacientes tratados com WINREVAIR™ apresentaram melhora clínica estatisticamente significativa, melhora na CF da OMS e atraso na progressão da doença, incluindo redução do risco de morte e hospitalização em comparação aos pacientes tratados com placebo (veja **Tabela 1**, **Tabela 2** e **Figura 2**).

Tabela 1: Resultados secundários de eficácia do estudo STELLAR

Desfecho	Placebo (N=160)	WINREVAIR™ (N=163)	IC 95%	Valor de p
Proporção de pacientes que obtiveram melhora multicomponente* (MMC) a partir da linha de base na Semana 24, n (%)	16 (10,1)	63 (38,9) <sup>†</sup>	N/A	< ,001 <sup>‡</sup>
Alteração da RVP basal na Semana 24 (ASE) (dinas*seg/cm <sup>5</sup> )	N/A	-234,6 (27,5) <sup>§</sup>	(-288,4; -180,8)	< ,001 <sup>¶</sup>
Alteração dos níveis basais de NT-proBNP na Semana 24 (ASE) (pg/mL)	N/A	-441,6 (67,3) <sup>#</sup>	(-573,5; -309,6)	< ,001 <sup>¶</sup>
Proporção de pacientes que melhoram a CF desde o início na Semana 24, n (%)	22 (13,8)	48 (29,4) <sup>†</sup>	N/A	< ,001 <sup>‡</sup>
Tempo até o óbito ou a primeira ocorrência de um evento de piora clínica <sup>b</sup> , n (%)	42 (26,3)	9 (5,5)	0,163 (0,076; 0,347) <sup>b</sup>	< ,001 <sup>a</sup>
Proporção de pacientes que mantiveram ou alcançaram um escore <sup>c</sup> de baixo risco na Semana 24 versus linha de base, n (%)	29 (18,2)	64 (39,5)	N/A	< ,001 <sup>‡</sup>
Mudança da linha de base na pontuação do domínio de impactos físicos da HAP SYMPACT <sup>®</sup> na Semana 24 (ASE)	N/A	-0,26 (0,115) <sup>o</sup>	(-0,490; -0,040)	0,010 <sup>¶</sup>
Mudança da linha de base no escore do domínio de sintomas cardiopulmonares da HAP SYMPACT <sup>®</sup> na Semana 24 (ASE)	N/A	-0,13 (0,062) <sup>o</sup>	(-0,256; -0,014)	0,028 <sup>¶</sup>
Mudança em relação à linha de base no escore do domínio de impactos cognitivos/emocionais da HAP SYMPACT <sup>®</sup> na Semana 24 (ASE)	N/A	-0,16 (0,123) <sup>o</sup>	(-0,399; 0,084)	0,156 <sup>¶</sup>

ASE = erro padrão assintótico.

Nota: Sempre que foram utilizados fatores de randomização estratificados, os fatores de randomização estratificados foram CF da OMS de base (Classe II ou III) e terapia de base para HAP (terapia mono/dupla ou tripla).

\* Um paciente satisfaz o MMC se todos os sintomas seguintes ocorrerem na Semana 24 em relação ao valor basal: melhora no TC6M (aumento  $\geq 30$  m), melhora no NT-proBNP (redução  $\geq 30\%$  ou manutenção/obtenção de NT-proBNP  $< 300$  pg/mL) e melhora da CF da OMS ou manutenção da CF II da OMS.

<sup>†</sup> Um resultado ausente na Semana 24, não devido à COVID-19, foi considerado um não respondedor. Os indivíduos que faltaram às avaliações devido à COVID-19 foram retirados do denominador.

<sup>‡</sup> A comparação com placebo utiliza o método Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado por fatores de randomização.

<sup>§</sup> Estimativa de mudança de localização de Hodges-Lehmann em relação ao placebo (mediana de todas as diferenças pareadas). A mudança em relação ao valor inicial da RVP na Semana 24 para indivíduos que faleceram foi atribuída como 20.000 para receber a pior classificação. A mudança em relação ao valor inicial da RVP na Semana 24 para indivíduos que tinham dados faltantes devido a um evento de agravamento clínico não fatal foi imputada como 15.000 para receber a próxima pior classificação.

<sup>¶</sup> O valor p de Wilcoxon refere-se ao valor p do teste de Wilcoxon estratificado por classificação alinhados com fatores de randomização como estratos.

<sup>#</sup> Estimativa de mudança de localização de Hodges-Lehmann em relação ao placebo (mediana de todas as diferenças pareadas). A mudança da linha de base no NT-proBNP na Semana 24 para indivíduos que morreram foi atribuída como 200.000 para receber a pior classificação. A mudança em relação à linha de base no NT-proBNP na Semana 24 para indivíduos que tinham dados faltantes devido a um evento de agravamento clínico não fatal foi imputada como 150.000 para receber a próxima pior classificação.

<sup>b</sup> Tempo até o óbito ou a primeira ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos de piora clínica: a) piora relacionada à inclusão em lista para transplante de pulmão e/ou coração, b) necessidade de iniciar terapia de resgate com uma terapia HAP de base aprovada ou a necessidade de aumentar a dose de prostaciclina em 10% ou mais, c) necessidade de septostomia atrial, d) hospitalização por agravamento da HAP ( $\geq 24$  horas), e) deterioração da HAP definida por ambos os seguintes eventos ocorridos a qualquer momento (mesmo que tenham começado em momentos diferentes) em comparação com seus valores basais: piora da CF da OMS e diminuição da distância no TC6M em  $\geq 15\%$ , confirmada por 2 exames com pelo menos 4 horas de intervalo, mas não mais de 1 semana.

<sup>b</sup> A razão de risco (WINREVAIR™/placebo) foi derivada de um modelo de risco proporcional de Cox com grupo de tratamento como covariável estratificada pelos fatores de randomização.

<sup>a</sup> Comparação do teste log-rank com placebo estratificado pelos fatores de randomização.

<sup>c</sup> Utilização de calculadora do escore de risco francesa.

<sup>o</sup> Hipertensão Arterial Pulmonar – Sintomas e Impacto.

<sup>o</sup> Mudança de localização de Hodges-Lehmann em relação à estimativa do placebo (mediana de todas as diferenças pareadas). A mudança em relação à linha de base nas pontuações do SYMPACT na Semana 24 para indivíduos que morreram foi assinalada como 200 para receber a pior classificação. A mudança em relação à linha de base nos escores do SYMPACT na Semana 24 para indivíduos que tinham dados faltantes devido a um evento de agravamento clínico não fatal foi imputada como 150 para receber a próxima pior classificação.

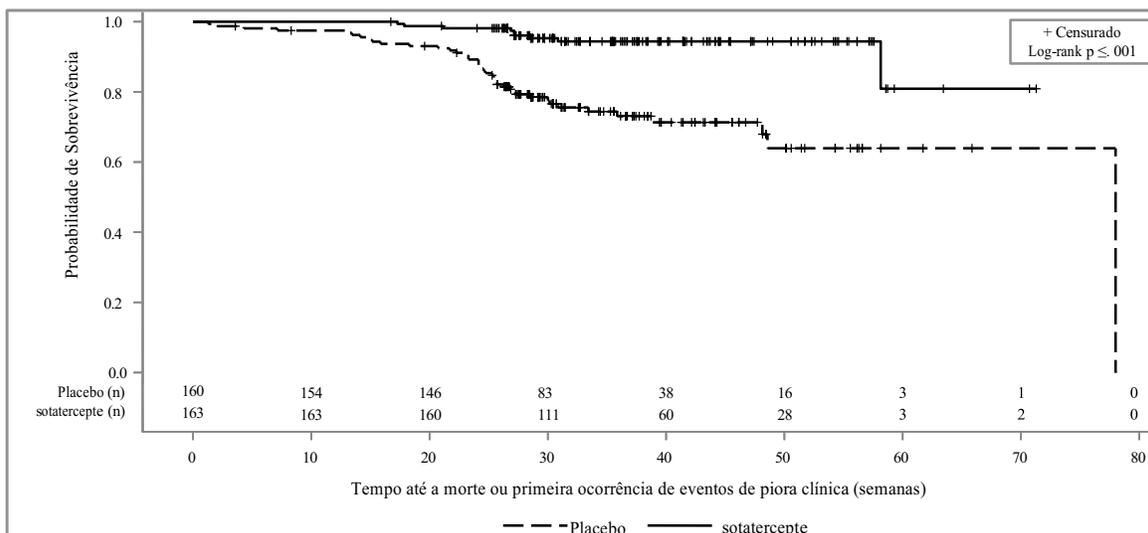
**Tabela 2: Morte ou Eventos de Piora Clínica**

	<b>Placebo (N=160)</b>	<b>WINREVAIR™ (N=163)</b>
Número total de indivíduos que sofreram óbito ou pelo menos um evento de piora clínica, n (%)	42 (26,3)	9 (5,5)
Avaliação de óbito ou primeira ocorrência de piora clínica*, n (%)		
Morte	6 (3,8)	2 (1,2)
Piora relacionada à inclusão em lista para transplante de pulmão e/ou coração	1 (0,6)	1 (0,6)
Necessidade de iniciar terapia de resgate com terapia de HAP aprovada ou necessidade de aumentar a dose de prostaciclina por infusão em 10% ou mais	17 (10,6)	2 (1,2)
Necessidade de septostomia atrial	0 (0,0)	0 (0,0)
Hospitalização específica para HAP (≥ 24 horas)	7 (4,4)	0 (0,0)
Deterioração da HAP†	15 (9,4)	4 (2,5)

\* Um indivíduo pode ter mais de uma avaliação registrada para seu primeiro evento de piora clínica. Houve 3 indivíduos que receberam placebo e 0 indivíduo que recebeu sotatercepte que tiveram mais de uma avaliação registrada para seu primeiro evento de piora clínica.

† A deterioração da terapia para HAP é definida por ambos os seguintes eventos ocorrendo a qualquer momento, mesmo que tenham começado em momentos diferentes, em comparação com seus valores basais: (a) Piora da classe funcional da OMS (II para III, III para IV, II para IV, etc.); e (b) Diminuição da distância no TC6M em ≥ 15% (confirmada por dois TC6M com pelo menos 4 horas de intervalo, mas não mais do que uma semana).

N = número de indivíduos da população FAS; n = número de indivíduos da categoria. As porcentagens são calculadas como (n/N)\*100.

**Figura 2: Tempo até a morte ou primeira ocorrência de eventos de piora clínica - Gráfico de Kaplan-Meier**

n = Número de indivíduos em risco

### Referências bibliográficas:

Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England Journal of Medicine* 2023

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Classe terapêutica

WINREVAIR™ (sotatercepte) é um inibidor de sinalização de activina.

#### Mecanismo de Ação

O sotatercepte é um inibidor da sinalização de activina com alta seletividade para activina A, uma glicoproteína dimérica que pertence à superfamília de ligantes do fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). A activina A se liga ao receptor de activina tipo IIA (ActRIIA) regulando a sinalização chave para inflamação, proliferação celular, apoptose e homeostase tecidual.

Os níveis de activina A estão aumentados em pacientes com HAP. A ligação da activina ao ActRIIA promove sinalização proliferativa enquanto há uma diminuição na sinalização do receptor morfogenético ósseo tipo II (BMPRII) antiproliferativo. O desequilíbrio da sinalização ActRIIA-BMPRII subjacente à HAP resulta em hiperproliferação de células vasculares, causando remodelamento patológico da

parede arterial pulmonar, estreitamento da luz arterial, aumento da resistência vascular pulmonar, aumento da pressão da artéria pulmonar e disfunção ventricular direita.

O sotatercepte consiste em uma proteína de fusão do receptor homodimérico de activina recombinante tipo IIA-Fc (ActRIIA-Fc) que atua como um captador do ligante que elimina o excesso de activina A e outros ligantes para ActRIIA para inibir a sinalização de activina. Como resultado, o sotatercepte reequilibra a sinalização pró-proliferativa (ActRIIA/Smad2/3-mediado) e antiproliferativa (BMPRII/Smad1/5/8-mediado) para modular a proliferação vascular. Em modelos de HAP em ratos, um análogo do sotatercepte reduziu a expressão de marcadores pró-inflamatórios na parede arterial pulmonar, reduziu o recrutamento leucocitário, inibiu a proliferação de células endoteliais e musculares lisas e promoveu apoptose na vasculatura doente. Essas alterações celulares foram associadas a paredes mais finas dos vasos, remodelamento arterial e ventricular direito reversos e melhora hemodinâmica. Em estudos clínicos de HAP, WINREVAIR™ diminuiu a resistência vascular pulmonar e reverteu o remodelamento do ventrículo direito.

### **Farmacodinâmica**

Um estudo clínico de fase 2 avaliou a resistência vascular pulmonar (RVP) em pacientes com HAP após 24 semanas de tratamento com sotatercepte. A diminuição em relação ao valor basal na RVP foi significativamente maior nos grupos sotatercepte 0,7 mg/kg e 0,3 mg/kg em comparação com o grupo placebo. A diferença média dos mínimos quadrados (MQ) ajustados por placebo em relação ao valor basal foi de -269,4  $\text{dinas} \cdot \text{seg}/\text{cm}^5$  (IC 95%: -365,8; -173,0) para o grupo sotatercepte 0,7 mg/kg e -151,1  $\text{dinas} \cdot \text{seg}/\text{cm}^5$  (IC 95%: -249,6; -52,6) para o grupo sotatercepte 0,3 mg/kg. No STELLAR, a diminuição em relação ao valor basal da RVP foi também significativamente maior no grupo sotatercepte 0,7 mg/kg em comparação com o grupo placebo (veja item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

### **Farmacocinética**

Em pacientes com HAP, a média geométrica (%CV) da área sob a curva (AUC) em estado estável e a concentração de pico em estado estável ( $C_{\text{máx}}$ ) na dose de 0,7 mg/kg a cada 3 semanas (Q3W) foram 171,3  $\text{mcg} \cdot \text{d}/\text{mL}$  (34,2%) e 9,7  $\text{mcg}/\text{mL}$  (30%CV), respectivamente. A AUC e  $C_{\text{máx}}$  do sotatercepte aumentam proporcionalmente com a dose. O estado de equilíbrio é alcançado após aproximadamente 15 semanas com a dosagem múltipla Q3W. A razão de acumulação da AUC do sotatercepte foi de aproximadamente 2,2.

#### **- Absorção**

A formulação SC tem uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 66%. A concentração máxima de sotatercepte é atingida em um tempo mediano até o pico da concentração do medicamento ( $T_{\text{máx}}$ ) de aproximadamente 7 dias (intervalo de 2 a 8 dias) após doses SC múltiplas (0,1 mg/kg a cada 4 semanas) em mulheres na pós-menopausa.

#### **- Distribuição**

O volume central de distribuição (%CV) do sotatercepte é de aproximadamente 3,6 L (24,7%). O volume periférico de distribuição (%CV) é de aproximadamente 1,7 L (73,3%).

#### **- Eliminação**

A depuração do sotatercepte é de aproximadamente 0,18 L/dia. A média geométrica da meia-vida terminal (%CV) é de aproximadamente 21 dias (33,8%).

#### **- Metabolismo**

O sotatercepte é catabolizado por processos gerais de degradação de proteínas.

### **Populações Especiais**

Idade, sexo e raça

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética (PK) do sotatercepte com base na idade (18 a 81 anos de idade), sexo ou raça.

Peso Corporal

A depuração (CL) e o volume central de distribuição (Vc) do sotatercepte aumentaram com o aumento do peso corporal. O regime posológico baseado no peso recomendado resulta em exposições consistentes ao sotatercepte, independentemente do peso corporal.

Insuficiência Renal

A PK do sotatercepte foi comparável em pacientes com HAP com insuficiência renal leve a moderada (TFGe variando entre 30 e 89  $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) e naqueles com função renal normal (TFGe  $\geq 90 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ). Além disso, a PK do sotatercepte é comparável entre pacientes com doença renal terminal (DRCT) sem HAP e pacientes com função renal normal. WINREVAIR™ não é dialisável durante a hemodiálise. Não é recomendado qualquer ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal. O sotatercepte não foi estudado em pacientes com HAP com insuficiência renal grave (TFGe  $< 30 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ).

Insuficiência hepática

Não é esperado que a insuficiência hepática (determinada pela Classificação de Child-Pugh) influencie o metabolismo do sotatercepte, uma vez que o sotatercepte é metabolizado através do catabolismo celular. O sotatercepte não foi estudado em pacientes com HAP com insuficiência hepática (Classificação de Child-Pugh A a C).

### **Imunogenicidade**

A incidência observada de anticorpos antidrogas é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Diferenças nos métodos de ensaio impedem comparações significativas da incidência de anticorpos antidrogas no estudo descrito abaixo com a incidência de anticorpos antidrogas em outros estudos, incluindo os de WINREVAIR™ ou de outros produtos de sotatercepte.

Durante o período de tratamento de 24 semanas no estudo pivotal (STELLAR), 44/163 (27%) dos pacientes tratados com sotatercepte desenvolveram anticorpos anti-sotatercepte. Entre esses 44 pacientes, 12 (27%) testaram positivo para anticorpos neutralizantes contra o sotatercepte. Os anticorpos anti-sotatercepte geralmente tinham títulos baixos, com um título mediano de 30 (variação < 20 a 640).

Não foram identificados efeitos clínicos dos anticorpos anti-sotatercepte na farmacocinética, farmacodinâmica, segurança ou efetividade do sotatercepte durante o período de tratamento de 24 semanas.

## **TOXICOLOGIA ANIMAL**

### **Toxicidade aguda**

Nenhuma toxicidade aguda foi observada em estudos de toxicidade SC de dose repetida em dosagens de até 30 mg/kg em ratos e 50 mg/kg em macacos (doses únicas proporcionaram exposições aproximadamente 15 vezes e 38 vezes, respectivamente, à exposição humana na dose humana máxima recomendada (DHMR) (com base na AUC estimada)).

### **Toxicidade crônica**

Em ratos e macacos, os estudos de toxicidade SC de maior duração foram de 3 meses e 9 meses, respectivamente. Em ratos administrados com doses semanais de 0,3, 3 e 30 mg/kg durante 3 meses, os achados adversos incluíram degeneração do ducto eferente/testicular, congestão/necrose da glândula adrenal, glomerulonefrite membranoproliferativa e nefrite tubulointerstitial nos rins que ocorreram com uma exposição 18 vezes maior que a DHMR (com base na AUC estimada). Tanto as alterações adrenais quanto as renais demonstraram reversibilidade após um período de recuperação de 1 mês. Em macacos administrados com 1, 2,6 e 10 mg/kg uma vez a cada 4 semanas e 10 mg/kg uma vez a cada 2 semanas, as alterações adversas foram limitadas à glomerulonefrite e nefrite tubulointerstitial nos rins que ocorreram em exposições  $\geq 6$  vezes a DHMR (com base na AUC estimada). As alterações renais em macacos se resolveram parcialmente após um período de recuperação de 3 meses.

### **Carcinogênese**

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o sotatercepte.

### **Mutagênese**

Não foram realizados estudos de mutagenicidade com o sotatercepte.

### **Reprodução**

Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratas, o sotatercepte foi administrado SC uma vez por semana nas doses de 5, 15 e 50 mg/kg a partir de 2 semanas antes do acasalamento e até ao dia 7 de gestação. Em doses  $\geq 15$  mg/kg ( $\geq 9$  vezes o DHMR, com base na AUC estimada), as taxas de gravidez foram reduzidas e houve aumentos na perda pré e pós-implantação e reduções no tamanho da ninhada viva. O aumento da duração do ciclo estral ocorreu apenas com 50 mg/kg (21 vezes o DHMR, com base na AUC estimada).

Em um estudo de fertilidade em ratos machos, o sotatercepte foi administrado SC uma vez por semana nas doses de 0,3, 3 e 30 mg/kg durante 13 semanas (começando 10 semanas antes do acasalamento). Um subgrupo de animais foi examinado após um período de recuperação de 13 semanas. Com  $\geq 0,3$  mg/kg (0,5 vezes o DHMR, com base na AUC estimada) houve alterações histológicas irreversíveis nos ductos eferentes, testículos e epidídimos. Ocorreram diminuições reversíveis na fertilidade a 30 mg/kg (20 vezes o DHMR, com base na AUC estimada).

### **Desenvolvimento**

Em estudos de toxicidade para o desenvolvimento embriofetal, animais gestantes foram dosados por via subcutânea com sotatercepte durante o período de organogênese. O sotatercepte foi administrado a ratas nos dias 6 e 13 de gestação nas doses de 5, 15 ou 50 mg/kg e a coelhos nos dias 7 e 14 de gestação nas doses de 0,5, 1,5 ou 5 mg/kg. Os efeitos em ambas as espécies incluíram reduções no número de fetos vivos e no peso corporal fetal, atrasos na ossificação e aumentos nas reabsorções e perdas pós-implantação. Em ratos e coelhos, estes efeitos foram observados em exposições (com base na área sob a curva (AUC)) aproximadamente 4 vezes e 0,6 vezes a dose humana máxima recomendada (DHMR), respectivamente. Apenas em ratos, as variações esqueléticas (aumento do número de costelas supranumerárias e mudanças no número de vértebras torácicas ou lombares) ocorreram em uma exposição 15 vezes maior do que a exposição humana no DHMR.

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, o sotatercepte foi administrado por via subcutânea nas doses de 1,5 e 5 mg/kg nos dias 6 e 13 de gestação, ou nas doses de 1,5, 5 ou 10 mg/kg durante a lactação nos dias 1, 8 e 15. Não houve efeitos adversos em filhotes de primeira geração filial (F1) de mães dosadas durante a gestação em exposições estimadas até 2 vezes a DHMR. Em filhotes F1 de mães dosadas durante a lactação, as diminuições no peso dos filhotes correlacionaram-se com atrasos na maturação sexual em exposições estimadas (com base na AUC)  $\geq 2$  vezes o DHMR.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

WINREVAIR™ está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente do medicamento.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Eritrocitose**

Foram observados aumentos de hemoglobina (Hb) em pacientes durante o tratamento com WINREVAIR™. A eritrocitose grave pode aumentar o risco de eventos tromboembólicos ou síndrome de hiperviscosidade. Monitorar a Hb antes de cada nas primeiras 5 doses, ou por mais tempo caso os valores estiverem instáveis e, posteriormente, periodicamente, para determinar se são necessários ajustes posológicos (veja os itens **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

#### **Trombocitopenia grave**

Foi observada diminuição da contagem de plaquetas em alguns pacientes usando WINREVAIR™ e foi observada trombocitopenia grave (contagem de plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup> (< 50,0 x 10<sup>9</sup>/L)). A trombocitopenia ocorreu com maior frequência em pacientes que também estavam recebendo infusão de prostaciclina.

Não inicie o tratamento se a contagem de plaquetas for <50.000/mm<sup>3</sup> (<50 x 10<sup>9</sup>/L) (veja o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Monitorar a contagem de plaquetas antes de cada dose nas primeiras 5 doses, ou por mais tempo se os valores estiverem instáveis, e, posteriormente, periodicamente, para determinar se são necessários ajustes posológicos (veja os itens **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

#### **Sangramento grave**

Em estudos clínicos, foram relatados casos graves de hemorragia (por exemplo, hemorragia gastrointestinal, intracraniana) em 4% dos pacientes em terapia com WINREVAIR™ e em 1% daqueles que receberam placebo. Os pacientes com eventos hemorrágicos graves tinham maior probabilidade de estar em terapia com prostaciclina e/ou agentes antirombóticos, ou apresentar contagens baixas de plaquetas. Aconselhe os pacientes sobre sinais e sintomas de perda de sangue. Avalie e trate o sangramento adequadamente. Não administre WINREVAIR™ se o paciente estiver apresentando um evento hemorrágico grave (veja os itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Trombocitopenia grave** e **9. REAÇÕES ADVERSAS - Experiência em Ensaios Clínicos**).

#### **Toxicidade embriofetal**

Com base em achados em estudos de reprodução animal, WINREVAIR™ pode causar danos fetais quando administrado a uma gestante. Aconselhar as gestantes sobre o risco potencial para o feto. Aconselhar mulheres com potencial reprodutivo a utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com WINREVAIR™ e por, pelo menos, 4 meses após a dose final (veja os itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - USO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS - Mulheres e homens com potencial reprodutivo** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - TOXICOLOGIA ANIMAL**).

#### **Fertilidade prejudicada**

Com base em achados em animais, WINREVAIR™ pode prejudicar a fertilidade feminina e masculina. Aconselhar os pacientes sobre os potenciais efeitos na fertilidade (veja os itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - USO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS - Mulheres e homens com potencial reprodutivo** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - TOXICOLOGIA ANIMAL**).

### **USO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS**

#### **Gravidez**

##### **Resumo do Risco**

Não há dados disponíveis sobre o uso de WINREVAIR™ em gestantes para informar um risco associado ao medicamento de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo. No entanto, com base em estudos de toxicidade embriofetal animal, WINREVAIR™ pode causar perda pós-implantação ou danos fetais quando administrado a uma gestante. Aconselhar gestantes o risco potencial para o feto.

O risco de antecedentes de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo para a população indicada não é conhecido. Os desfechos adversos na gravidez ocorrem independentemente da saúde da mãe ou do uso de medicamentos. Na população geral dos EUA, o risco basal estimado de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respectivamente (veja o subitem **Considerações Clínicas** abaixo).

#### **Considerações clínicas**

Gestantes com HAP apresentam risco de insuficiência cardíaca, parto prematuro e morte materna e fetal.

#### **Dados**

##### **Dados em animais**

Em ratas e coelhas prenhes, as exposições ao sotatercepte ≥ 4 vezes e ≥ 0,6 vezes a DHMR, respectivamente, resultaram em diminuições no peso fetal, atrasos na ossificação e aumentos nas reabsorções e perda pós-implantação. Com 15 vezes a DHMR, os fetos de ratas tiveram uma incidência aumentada de variações esqueléticas (aumento do número de costelas supranumerárias e alterações no número de vértebras torácicas ou lombares). Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, filhotes de ratos de mães lactantes expostos a níveis de sotatercepte ≥ 2 vezes a DHMR tiveram pesos corporais reduzidos que se correlacionaram com atrasos na maturação sexual (veja item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - TOXICOLOGIA ANIMAL**).

#### **Mães lactantes**

##### **Resumo do Risco**

Não existem dados sobre a presença de sotatercepte no leite humano, os efeitos no lactente ou os efeitos na produção de leite. Uma vez que não se sabe se o sotatercepte é excretado no leite materno, evite o uso de sotatercepte em lactantes.

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

#### **Mulheres e homens com potencial reprodutivo**

Teste de gravidez

O teste de gravidez é recomendado para mulheres com potencial reprodutivo antes de iniciar o tratamento.

Contraceção

Mulheres

As mulheres com potencial reprodutivo devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com WINREVAIR™ e durante pelo menos 4 meses após a última dose, se o tratamento for descontinuado (veja os itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - USO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS - Gravidez** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - TOXICOLOGIA ANIMAL**).

**Categoria: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Infertilidade

Com base nos achados em animais, o sotatercepte pode prejudicar a fertilidade feminina e masculina (veja item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Toxicologia Animal**). Os efeitos adversos sobre a fertilidade em ratos machos foram reversíveis após um período de 13 semanas.

#### **Uso Pediátrico**

A segurança e eficácia de WINREVAIR™ não foram estabelecidas em pacientes com menos de 18 anos de idade.

#### **Uso geriátrico**

Nenhum ajuste de dose de WINREVAIR™ é necessário com base na idade. Um total de 81 pacientes com idade  $\geq 65$  anos participaram de estudos clínicos para HAP, dos quais 52 (16%) foram tratados com WINREVAIR™.

Não foram observadas diferenças globais na eficácia de WINREVAIR™ entre os subgrupos com idade de  $< 65$  anos e  $\geq 65$  anos.

Com exceção dos eventos hemorrágicos (um grupo coletivo de eventos adversos de interesse clínico), não houve diferenças na segurança entre os subgrupos com idade de  $< 65$  anos e  $\geq 65$  anos. Os eventos hemorrágicos ocorreram mais comumente no subgrupo WINREVAIR™ mais velho; no entanto, não houve desequilíbrio notável entre os subgrupos etários para qualquer evento hemorrágico específico.

No estudo STELLAR, 10 de um total de 323 pacientes (3%) tinham 75 anos ou mais.

#### **Insuficiência renal**

Não é necessário ajuste posológico de WINREVAIR™ com base na insuficiência renal leve ou moderada. O sotatercepte não foi estudado em pacientes com HAP com insuficiência renal grave (TFGe  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (veja os itens **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** e **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

#### **Insuficiência hepática**

A utilização de WINREVAIR™ não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática (Classificação de Child-Pugh A a C). Não é esperado que a insuficiência hepática influencie o metabolismo do sotatercepte, uma vez que o sotatercepte é metabolizado através do catabolismo celular (veja os itens **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** e **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

**Este medicamento pode causar doping.**

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Nenhuma interação medicamentosa foi identificada com base nos dados disponíveis.

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar WINREVAIR™ em geladeira (2°C a 8°C). Não congelar. Manter nesta embalagem até o final do uso. Manter na embalagem original para proteger da luz.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 36 meses.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após preparo, utilize a solução reconstituída o mais rapidamente possível, em até 4 horas após a reconstituição, em temperatura de até 30°C.**

**A estabilidade por até 4 horas foi comprovada para os aspectos físico-químicos do medicamento. Do ponto de vista microbiológico, recomenda-se que o medicamento seja utilizado imediatamente após a reconstituição.**

WINREVAIR™ é um pó liofilizado estéril, sem conservantes, branco a esbranquiçado, para administração subcutânea após reconstituição. Após a reconstituição, WINREVAIR™ é límpido a opalescente, incolor a ligeiramente amarelado acastanhado e livre de grumos ou pó.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Dosagem inicial recomendada em adultos

WINREVAIR™ é administrado uma vez a cada 3 semanas por injeção subcutânea (SC) de acordo com o peso do paciente. A dose inicial de WINREVAIR™ é de 0,3 mg/kg (veja Tabela 3).

Obtenha a hemoglobina (Hb) e a contagem de plaquetas antes da primeira dose de WINREVAIR™. Foram observados aumentos rápidos de Hb superiores a 2 g/dL após o início do tratamento. Não é recomendado iniciar o tratamento se a contagem de plaquetas for < 50.000/mm<sup>3</sup> (< 50,0 x 10<sup>9</sup>/L) (veja o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Modificações na dosagem em adultos devido ao aumento da hemoglobina ou diminuição da contagem de plaquetas**).

**Tabela 3: Volume de injeção para dose de 0,3 mg/kg**

Faixa de peso do paciente (kg)	Volume de injeção (mL)	Tipo de Kit
30,0 – 40,8	0,2	Kit de 45 mg (contendo 1 frasco-ampola de 45 mg)
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 de 60 mg (contendo 1 frasco-ampola de 60 mg)
174,2 – 180,0	1,1	

### Dose alvo recomendada em adultos

A dose alvo de WINREVAIR™ é de 0,7 mg/kg (veja Tabela 4) administrada a cada 3 semanas.

Obtenha e analise a hemoglobina (Hb) e a contagem de plaquetas antes de aumentar para a dose alvo de 0.7 mg/kg. Continuar o tratamento a 0,7 mg/kg a cada 3 semanas, a menos que sejam necessários ajustes posológicos (veja o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Modificações na dosagem em adultos devido ao aumento da hemoglobina ou diminuição da contagem de plaquetas**).

**Tabela 4: Volume de injeção para dose de 0,7 mg/kg**

Faixa de peso do paciente (kg)	Volume de injeção (mL)	Tipo de Kit
30,0 – 31,7	0,4	Kit de 45 mg (contendo 1 frasco-ampola de 45 mg)
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 de 60 mg (contendo 1 frasco-ampola de 60 mg)
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	Kit de 90 mg (contendo 2 frascos-ampolas 45 mg)
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 de 120 mg (contendo 2 frascos-ampolas de 60 mg)
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 e acima	2,4	

### **Dose esquecida, superdose ou subdose**

Se uma dose de WINREVAIR™ for esquecida, administrar o mais rápido possível. Se a dose esquecida de WINREVAIR™ não for aplicada dentro de 3 dias da data programada, ajuste o cronograma para manter intervalos de dosagem de 3 semanas. Em caso de superdose ou subdose, considere retreinar o paciente ou o cuidador sobre a administração adequada, conforme apropriado. Em caso de superdose, monitorar a eritrocitose (veja o item 10. SUPERDOSE).

### **Modificações na dosagem em adultos devido ao aumento da hemoglobina ou diminuição da contagem de plaquetas**

Foram observados aumentos na Hb para níveis superiores a 2 g/dL acima do limite superior da normalidade (LSN) e reduções na contagem de plaquetas  $< 50.000/\text{mm}^3$  ( $< 50,0 \times 10^9/\text{L}$ ). Verifique a contagem de Hb e plaquetas antes de cada dose para as primeiras 5 doses, ou por mais tempo se os valores estiverem instáveis. Depois disso, monitore a Hb e a contagem de plaquetas periodicamente. Considere a avaliação do risco-benefício individualizada para o paciente para determinar se a modificação da dose é adequada (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Atrasar o tratamento por 3 semanas se ocorrer alguma das seguintes situações:

- Aumento de Hb  $> 2,0$  g/dL em relação à dose anterior e está acima do LSN.
- Aumento de Hb  $> 4,0$  g/dL em relação ao valor basal.
- Aumento de Hb  $> 2,0$  g/dL acima do LSN.
- Diminuição da contagem de plaquetas para  $< 50.000/\text{mm}^3$  ( $< 50,0 \times 10^9/\text{L}$ ).

Para atrasos de tratamento com duração  $> 9$  semanas, reiniciar o tratamento a 0,3 mg/kg e aumentar para 0,7 mg/kg após verificar níveis aceitáveis de Hb e contagem de plaquetas.

### **Pacientes pediátricos**

A segurança e eficácia do WINREVAIR™ não foram estabelecidas em pacientes com menos de 18 anos de idade.

### **Pacientes geriátricos**

Não é necessário ajuste de dose de WINREVAIR™ com base na idade (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – USO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

### **Insuficiência renal**

Não é necessário ajuste posológico de WINREVAIR™ com base na insuficiência renal leve ou moderada. O sotatercepte não foi estudado em pacientes com HAP com insuficiência renal grave ( $\text{TFGe} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) (veja itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – USO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS).

### **Insuficiência hepática**

A utilização de WINREVAIR™ não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática (Classificação de Child-Pugh A a C). Não se espera que a insuficiência hepática influencie o metabolismo do sotatercepte, uma vez que o sotatercepte é metabolizado através do catabolismo celular (veja os itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – UTILIZAÇÃO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS).

### **Preparação e administração**

WINREVAIR™ destina-se ao uso sob a orientação de um profissional de saúde. Pacientes e cuidadores podem administrar WINREVAIR™ quando considerarem apropriado e quando receberem treinamento e acompanhamento do profissional de saúde sobre como reconstituir, preparar, medir e injetar WINREVAIR™.

Considere confirmar em consultas subsequentes que o paciente ou cuidador pode preparar e administrar WINREVAIR™ corretamente:

- se a dose mudar ou se o paciente necessitar de um kit diferente
- se o paciente desenvolver eritrocitose (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Consulte as Instruções de Uso (IU) para obter instruções detalhadas sobre a preparação e administração adequadas de WINREVAIR™.

### **Selecionando o kit de produto apropriado**

Se o peso de um paciente exigir a utilização de dois frascos-ampolas de 45 mg ou dois frascos-ampolas de 60 mg do produto liofilizado, um kit de 2 frascos-ampolas deve ser utilizado em vez de dois kits individuais de 1 frasco-ampola. Um kit de 2 frascos-ampolas inclui instruções para combinar o conteúdo de dois frascos, o que ajuda a medir a dosagem adequada e elimina a necessidade de injeções múltiplas (veja APRESENTAÇÕES).

### **Instruções de reconstituição**

- Retire o kit de injeção da geladeira e aguarde 15 minutos para permitir que a(s) seringa(s) preenchidas e o medicamento cheguem à temperatura ambiente antes do preparo.
- Verifique o frasco-ampola para garantir que o produto não está vencido. O pó deve ser branco a esbranquiçado e pode parecer um pó compactado inteiro ou fragmentado.

- Retire a tampa do frasco contendo o pó liofilizado de WINREVAIR™ e limpe a tampa de borracha com um lenço umedecido com álcool.
- Conecte o adaptador do frasco ao frasco-ampola.
- Inspeção visualmente a seringa preenchida em busca de danos ou vazamentos e a água para injetáveis em seu interior para garantir que não haja partículas visíveis.
- Retire a tampa da seringa preenchida e coloque-a ao adaptador do frasco.
- Injete toda a água para injetáveis da seringa acoplada no frasco-ampola contendo o pó liofilizado. Isso proporcionará uma concentração final de 50 mg/mL.
- Agite suavemente o frasco para reconstituir o medicamento. NÃO agite ou misture vigorosamente.
- Deixe o frasco-ampola em repouso por até 3 minutos para permitir que as bolhas desapareçam.
- Inspeção visualmente a solução reconstituída. Quando devidamente misturada, WINREVAIR™ deve ser límpido a opalescente e incolor a ligeiramente amarelado acastanhado e não apresentar grumos ou pó.
- Desenrosque a seringa do adaptador de frasco e elimine a seringa vazia em um recipiente para materiais perfurocortantes.
- Se for prescrita uma apresentação com 2 frascos-ampolas, repita os passos descritos nesta seção para preparar o segundo frasco.
- Utilizar a solução reconstituída o mais rapidamente possível, mas não mais do que 4 horas após a reconstituição, em temperatura de até 30°C.

#### Preparação da seringa

- Limpe o adaptador de frasco com um lenço umedecido com álcool.
- Retire a seringa dosadora da embalagem e coloque a seringa no adaptador de frasco.
- Vire a seringa e o frasco-ampola de cabeça para baixo e retire o volume apropriado para injeção, com base no peso do paciente.
  - Se a quantidade de dose exigir a utilização de dois frascos-ampolas, retire todo o conteúdo do primeiro frasco-ampola e transfira lentamente o conteúdo completo para o segundo frasco-ampola.
  - Vire a seringa e o frasco-ampola de cabeça para baixo e retire a quantidade necessária do medicamento.
- Se necessário, empurre o êmbolo para remover o excesso de medicamento ou ar da seringa.
- Retire a seringa do frasco-ampola e coloque a agulha.

#### Instruções de administração

WINREVAIR™ é para ser administrado por injeção subcutânea.

- Selecione o local de injeção no abdômen (pelo menos 5 centímetros de distância do umbigo), na parte superior da coxa ou do braço e limpe com um lenço umedecido com álcool. Para cada injeção, selecione um novo local que não esteja com cicatrizes, sensível ou machucado.
  - Para administração pelo paciente ou cuidador, use apenas o abdômen e a parte superior da coxa (veja IU).
- Realizar injeção subcutânea.
- Descarte a seringa vazia em um recipiente para materiais perfurocortantes. Não reutilize a seringa.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Experiência em Ensaios Clínicos

Como os ensaios clínicos são conduzidos em condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Os dados a seguir refletem a exposição a WINREVAIR™ no estudo clínico pivotal STELLAR. Os pacientes (n=323) foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber WINREVAIR™ ou placebo em combinação com terapias padrão de tratamento (SOC). Os pacientes receberam uma dose inicial de 0,3 mg/kg por injeção SC e a dose foi aumentada para a dose alvo de 0,7 mg/kg uma vez a cada 3 semanas durante 24 semanas. Após completar a fase de tratamento primário de 24 semanas, os pacientes continuaram em um período de tratamento duplo-cego de longo prazo (LTDB), mantendo sua terapia atual, até que todos os pacientes completassem o período de tratamento primário. As medianas das durações do tratamento foram semelhantes entre os grupos placebo e WINREVAIR™ (229,5 dias vs 252,0 dias, respectivamente) (veja item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

As reações adversas que ocorreram no estudo STELLAR quando todos os pacientes completaram o período primário de 24 semanas do estudo estão resumidas na Tabela 5.

**Tabela 5: Reações adversas em pacientes que receberam WINREVAIR™ (DBPC + LTDB)\***

Reação adversa	Placebo N=160	WINREVAIR™ N=163
<b>Reação muito comum (&gt;1/10)</b>		
Cefaleia	17,5%	24,5%
Epistaxe	1,9%	22,1%
Telangiectasia	3,8%	16,6%
Diarreia	10,0%	15,3%

Tontura	4,4%	14,7%
Erupção cutânea <sup>†</sup>	4,4%	12,3%
Trombocitopenia <sup>‡</sup>	3,1%	10,4%
<b>Reação comum (&gt;1/100 e &lt;1/10)</b>		
Aumento da hemoglobina <sup>‡</sup>	0,6%	8,6%
Aumento da pressão arterial <sup>‡</sup>	0,6%	4,3%
Eritema <sup>†</sup>	0,6%	3,1%

\* Período duplo-cego controlado por placebo + Período duplo-cego de longo prazo do estudo STELLAR.

<sup>†</sup> MedDRA HLT

<sup>‡</sup> Compostos de termos preferenciais (PT) ou Pesquisas MedDRA Padronizadas (SMQ). Aumento da hemoglobina: Hemoglobina aumentada; Hematócrito aumentado; Policitemia. Trombocitopenia: SMQ Trombocitopenia hematopoiética (estreita). Aumento da pressão arterial: SMQ Hipertensão (ampla).

### Aumento da hemoglobina

A maioria dos eventos de aumento de Hb (aumento de Hb, policitemia) foram não graves, leves e reversíveis, e não foram associados à descontinuação da terapia. Elevações moderadas na Hb (>2 g/dL acima do LSN) ocorreram em 12,3% dos pacientes em uso de WINREVAIR<sup>TM</sup>. Não foram observadas elevações graves (≥ 4 g/dL acima do LSN). Os aumentos na Hb foram controláveis por atrasos de dose, reduções de dose ou ambos.

### Trombocitopenia

A maioria dos eventos de trombocitopenia (trombocitopenia e diminuição de contagem de plaquetas) foram não graves, leves, reversíveis e não foram associados à descontinuação da terapia. Redução acentuada na contagem de plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup> (< 50,0 x 10<sup>9</sup>/L) ocorreu em 1,8% dos pacientes em uso de WINREVAIR<sup>TM</sup>.

### Telangiectasia

Os eventos de telangiectasias não foram graves e não progrediram em gravidade ao longo do tempo. Em todos os pacientes expostos à WINREVAIR<sup>TM</sup>, a mediana do tempo até o início foi de 47,1 semanas. As descontinuações da terapia devido a telangiectasias foram de 1% no grupo WINREVAIR<sup>TM</sup> vs 0% no grupo placebo. Nenhum episódio de sangramento grave foi associado a telangiectasias.

### Aumento da pressão arterial

Os eventos de aumento da pressão arterial (hipertensão, pressão arterial diastólica aumentada, pressão arterial aumentada) não foram graves e nenhum evento grave foi relatado. Em pacientes recebendo WINREVAIR<sup>TM</sup>, a pressão arterial sistólica média aumentou 2,2 mmHg em relação ao valor basal e a pressão arterial diastólica aumentou 4,9 mmHg em 24 semanas. Nos pacientes que receberam placebo, a alteração em relação ao valor basal da pressão arterial sistólica média foi de -1,6 mmHg e a alteração de -0,6 mmHg na pressão arterial diastólica.

### Descontinuação do tratamento

A incidência global de descontinuação do tratamento devido a uma reação adversa foi de 4% no grupo WINREVAIR<sup>TM</sup> e de 7% no grupo placebo. Não houve reações adversas específicas que causassem descontinuação do tratamento que ocorreram com frequência superior a 1% e mais frequentemente no grupo WINREVAIR<sup>TM</sup>.

### Dados de segurança a longo prazo

Dados de segurança de longo prazo estão disponíveis a partir de um estudo clínico de Fase 2 (PULSAR) que compreendeu um período de tratamento de 24 semanas, duplo-cego, controlado por placebo, seguido por um período de extensão aberto de 30 meses (n=104). A maioria desses pacientes continuou em um estudo de acompanhamento de longo prazo.

O tempo médio de exposição a WINREVAIR<sup>TM</sup> no PULSAR e no estudo de acompanhamento a longo prazo foi de 151 semanas, com exposição máxima de 218 semanas. O perfil de segurança foi geralmente semelhante ao observado no estudo STELLAR. No entanto, não foram observadas telangiectasias durante o período de tratamento duplo-cego controlado por placebo no PULSAR. A telangiectasia foi relatada pela primeira vez na extensão aberta, ocorrendo em 27% dos pacientes no final do estudo, com um tempo mediano para o início de 106 semanas.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Em voluntários saudáveis, WINREVAIR<sup>TM</sup> na dose de 1 mg/kg resultou em aumentos na Hb associada à hipertensão; ambos melhoraram com flebotomia. Em caso de superdose, monitore atentamente os aumentos da Hb e da pressão arterial e forneça cuidados de suporte conforme adequado. WINREVAIR<sup>TM</sup> não é dialisável durante a hemodiálise.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## DIZERES LEGAIS

---

Registro 1.0171.0238

Importado e Registrado por:  
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. Av. Dr.  
Chucri Zaidan, 296 – São Paulo/SP CNPJ  
03.560.974/0001-18 - Brasil

CONECTA MSD 0800-0122232

e-mail: [online@merck.com](mailto:online@merck.com)

Site: [msd.com.br](http://msd.com.br)

Produzido por:  
Patheon Italia S.p.A,  
Monza, Itália

Venda sob prescrição

WINREVAIR\_BU07\_062024\_VPS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/DEZ/2024



Copyright © 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA, e suas afiliadas.  
Todos os direitos reservados.

## INSTRUÇÕES DE USO – [KIT com 1 FRASCO-AMPOLA]

---

### Conhecendo os itens do seu kit

**Bandeja superior:** Use para **misturar** o medicamento



**A - 1 frasco de WINREVAIR™ com o medicamento em pó**

Pó liofilizado estéril



**B - 1 seringa preenchida com água para injetáveis** para misturar o pó do medicamento na forma líquida



**C - 1 adaptador de frasco** para conectar o frasco e a seringa

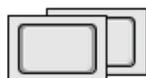
**Bandeja Inferior:** Use para **aplicar** o medicamento



**D - Agulha para injeção**



**E - Seringa dosadora vazia** que será utilizada para medir, retirar e injetar seu medicamento



**F - Lenços umedecidos com álcool**

### Informações importantes para saber antes da injeção

- Você deve misturar este medicamento antes de utilizá-lo. Certifique-se de que o pó do medicamento no frasco esteja completamente dissolvido quando você injetar.
- **Verifique a dose prescrita (quantidade em “mL”) a cada vez que você usar o medicamento. A sua dose prescrita pode mudar.**
- Use somente os itens que acompanham o kit para preparar a dose prescrita.
- Não abra a embalagem, nem misture o medicamento até estar pronto para utilizá-lo.
- **Não reutilize nenhum dos itens.** Após aplicar a injeção, descarte o frasco usado com qualquer medicamento restante de WINREVAIR™, agulha e seringas em um recipiente para objetos perfurocortantes.

### Armazenando seu kit

- Guarde todo o kit de injeção na geladeira (2°C a 8°C), mas não congele.
- Mantenha o medicamento e os itens no kit de injeção e proteja-o da luz.
- Mantenha o kit de injeção fora do alcance de crianças e animais de estimação.

### Início

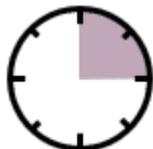
Qualquer paciente ou cuidador que preparar e injetar WINREVAIR™ deve primeiro ser treinado e considerado capaz por um profissional de saúde para administrar sozinho WINREVAIR™.

#### 1. Verificando o produto WINREVAIR™ e o prazo de validade

- Retire o kit de injeção WINREVAIR™ da geladeira.
- **Verifique o prazo de validade e se a caixa ou os itens do kit apresentam algum dano.**
  - Se vencido ou danificado, não use. Fale imediatamente com o seu médico ou farmacêutico.
- **Verifique se este é o medicamento** prescrito pelo seu médico.

#### 2. Aguardando seu kit atingir a temperatura ambiente, reunindo os itens e lavando suas mãos

Aguarde 15 minutos para permitir que o kit atinja a temperatura ambiente. Medicamento frio é mais dolorido ao injetar.



**15 minutos**

Junto com o seu kit, reúna esses itens e procure uma superfície limpa e plana para preparar e injetar a sua dose.



Recipiente para descarte de objetos perfurocortantes



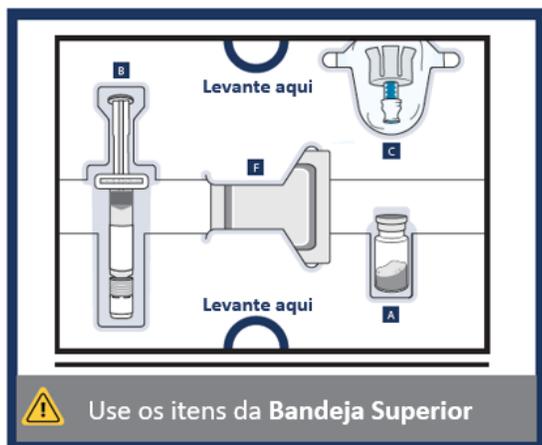
Gaze, algodão ou curativo

Lave suas mãos com água e sabão.

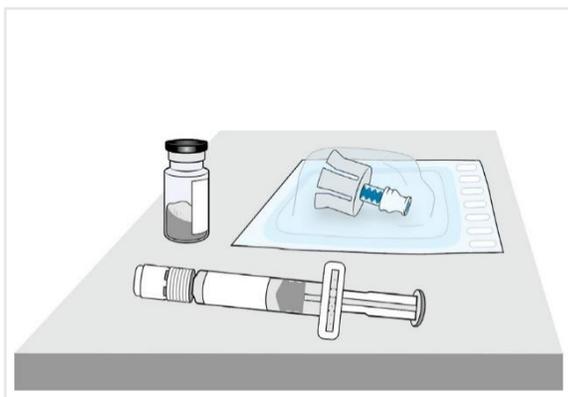


### Misturando o medicamento em pó na forma líquida

Comece com a Bandeja Superior



### 3. Removendo o frasco, a seringa preenchida e o adaptador do frasco do kit



#### 4a. Verificando o frasco do medicamento

- Não está danificado?
- Sem partículas visíveis?
- Está dentro da validade?



Verifique o rótulo do frasco para **confirmar que o medicamento não está vencido.**

Inspecione o pó do medicamento. Deve ser branco e esbranquiçado e pode parecer um pó compactado inteiro ou fragmentado.

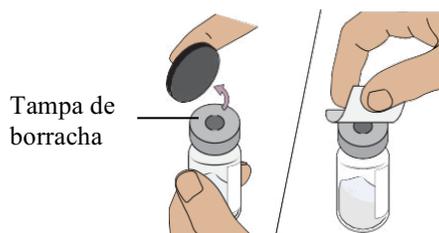
- Não use se estiver vencido, danificado ou se você puder ver partículas nele

#### 4b. Removendo a tampa plástica e limpando o frasco

Retire a tampa de plástico e **limpe a tampa de borracha na parte superior do frasco** com um lenço umedecido com álcool.

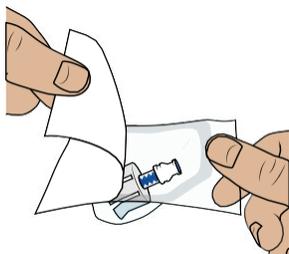
- Não use se a tampa do frasco estiver faltando
- Não toque na tampa de borracha limpa

Coloque o frasco em uma superfície limpa e plana.



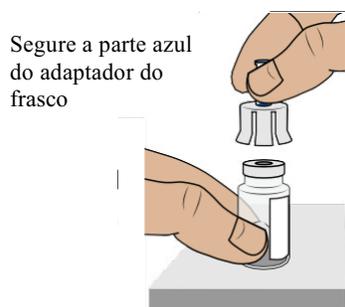
#### 5a. Encaixando o adaptador ao frasco

Abra a embalagem do adaptador do frasco e remova-o da embalagem.

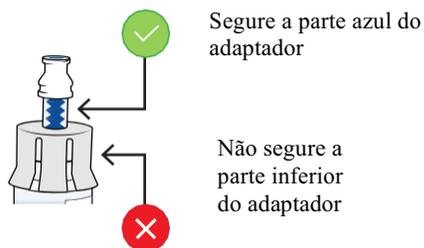


**Segure a parte azul do adaptador** e encaixe o adaptador do frasco com a parte superior do frasco.

- Não toque no interior do adaptador do frasco

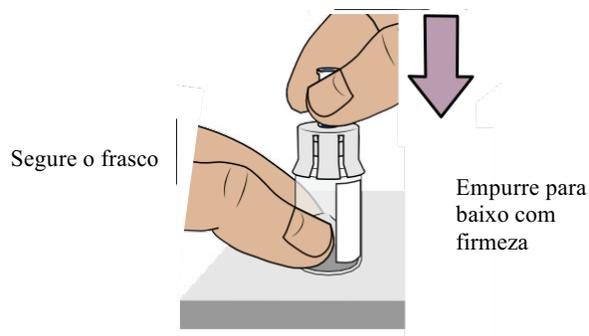


Para conectar o adaptador do frasco:



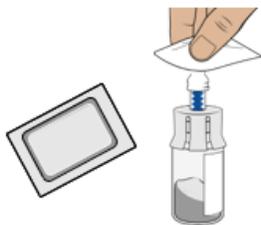
### 5b. Conectando o adaptador ao frasco

Segure o frasco com uma mão. **Empurre para baixo com firmeza** para que se encaixe no lugar (você pode sentir um pouco de resistência).



### 5c. Limpando o adaptador do frasco

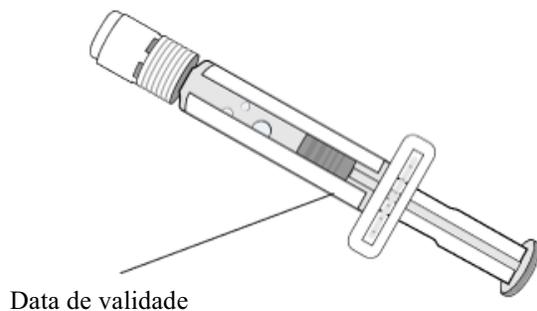
Limpe a parte superior do adaptador do frasco com um lenço umedecido com álcool.



### 6. Verificando a seringa preenchida

Confirme se a água para injetáveis dentro da seringa preenchida está límpida e se o produto não está vencido.

- Não danificada?
- Límpida?
- Sem partículas?
- Está dentro da validade?



- Não use se você observar grumos, partículas, alteração da coloração ou se o produto estiver vencido.

### 7. Retirando a tampa branca da seringa preenchida

Retire a tampa da seringa preenchida ao longo da perfuração.



- Não toque na ponta da seringa preenchida
- Não empurre o êmbolo; pode derramar a água

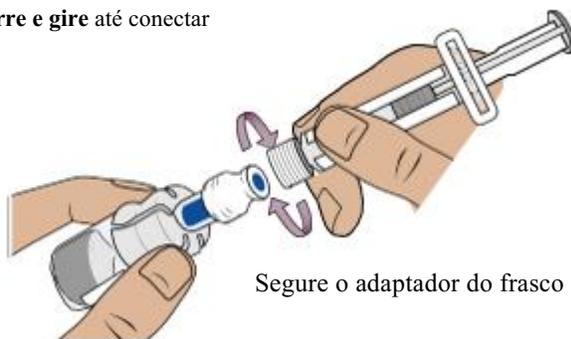
### 8. Conectando a seringa preenchida ao adaptador do frasco

Agora, pegue o frasco do medicamento com o adaptador do frasco acoplado.

**Alinhe a ponta da seringa preenchida com o círculo azul do adaptador do frasco.**

**Empurre e gire a seringa preenchida no adaptador do frasco até não conseguir girar mais.** Ao rosquear, certifique-se de segurar o adaptador do frasco.

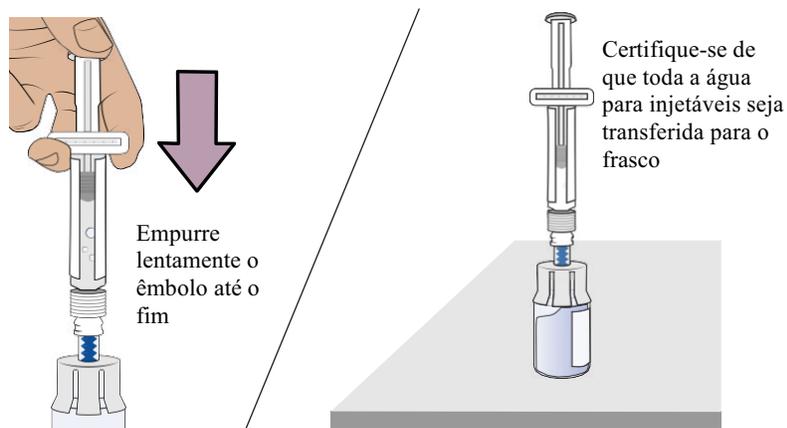
**Empurre e gire até conectar**



- Não empurre o êmbolo; pode derramar a água

### 9. Transferindo a água para injetáveis da seringa preenchida para o frasco

Empurre lentamente o êmbolo totalmente para baixo para transferir toda a água para injetáveis dentro do frasco (o êmbolo se moverá para cima; isso é normal).



## 10. Mexendo para misturar o medicamento

- Não agite o frasco

Segure a seringa preenchida e **mexa suavemente o frasco em movimentos circulares** até que o pó esteja completamente dissolvido. Isso pode levar até **2 minutos**.

Movimento circular

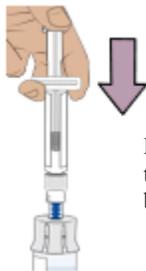


Quando o medicamento estiver bem misturado, deve ficar límpido. Caso contrário, repita esta etapa até que fique límpido.



Está límpido, sem grumos e sem pó branco?

**Pressione o êmbolo para baixo** para garantir que todo o líquido esteja no frasco (o êmbolo se moverá para cima; isso é normal).



Empurre o êmbolo totalmente para baixo

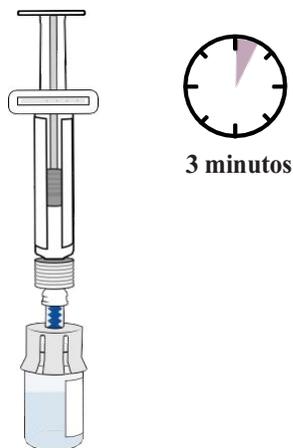
## 11. Aguardando as bolhas desaparecerem

**Deixe o frasco repousar para que as bolhas desapareçam.**

Isso pode levar até 3 minutos.

- Antes de continuar, certifique-se de que o medicamento no frasco:
  - Está límpido a ligeiramente perolado e transparente a ligeiramente amarelo acastanhado
  - Não tenha grumos ou pó
  - Não tenha bolhas grandes

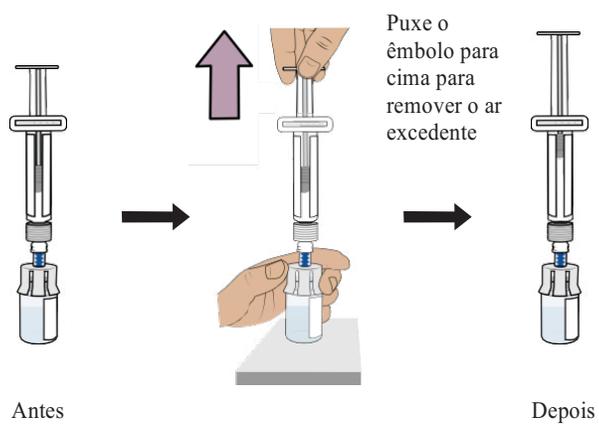
Não há problema em ter uma leve espuma nas bordas do frasco.



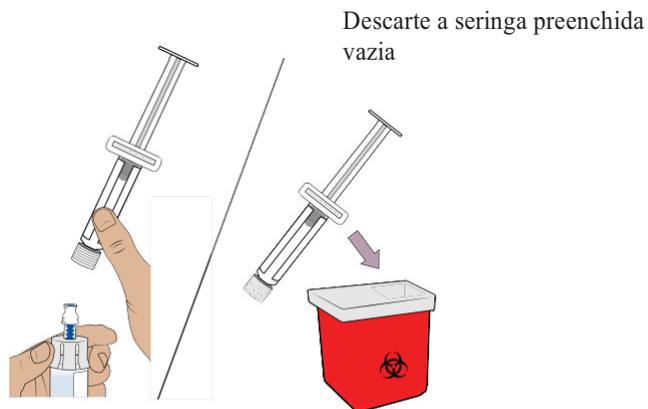
### 12. Preparando o frasco removendo o ar excedente

Enquanto o frasco estiver na posição vertical, **puxe suavemente o êmbolo para cima** até o topo do corpo, mas tenha cuidado para não puxar o êmbolo para fora da seringa.

**Dica:** Esta etapa apenas retira o ar excedente do frasco para garantir que você tenha a dose certa.

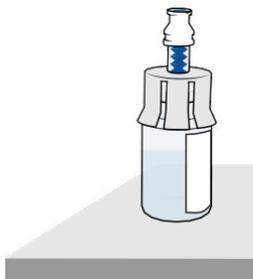


### 13. Removendo a seringa preenchida do frasco



Segure o adaptador do frasco e desrosqueie a seringa do frasco.

Descarte a seringa no recipiente para objetos perfurocortantes.

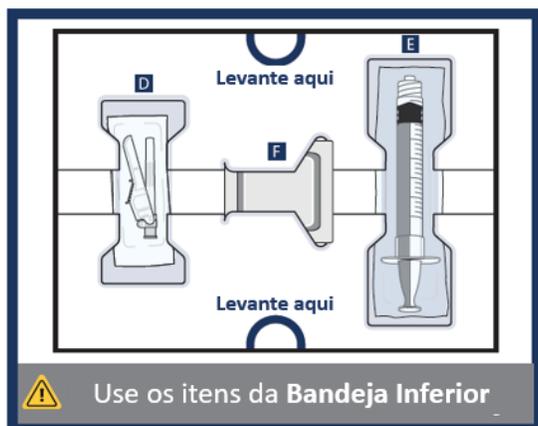


Você deve ter um frasco de medicamento preparado e pronto para ser usado nas próximas etapas.

### Retirando a dose prescrita

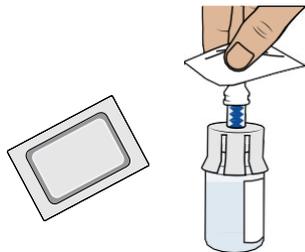
Para as próximas etapas, você precisará de:

- Frasco misturado de medicamento
- Itens da Bandeja Inferior



### 14. Limpando a parte superior do adaptador do frasco

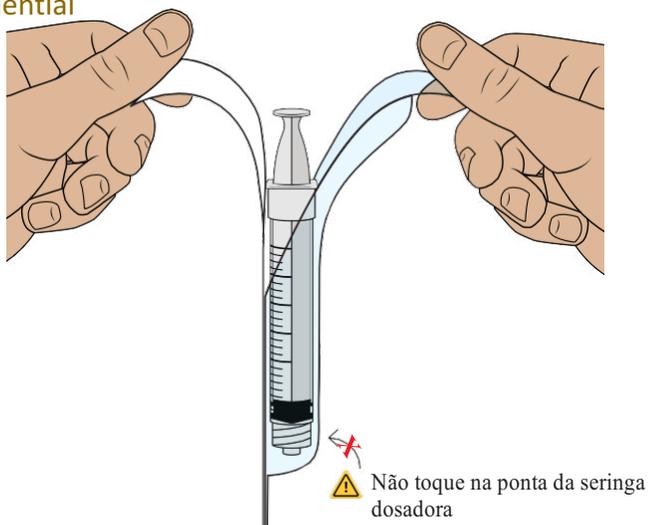
Com um novo lenço umedecido com álcool da bandeja inferior, limpe a parte superior do adaptador do frasco.



### 15. Removendo a seringa dosadora vazia da embalagem

Localize a seringa dosadora vazia na bandeja inferior e retire-a da embalagem.

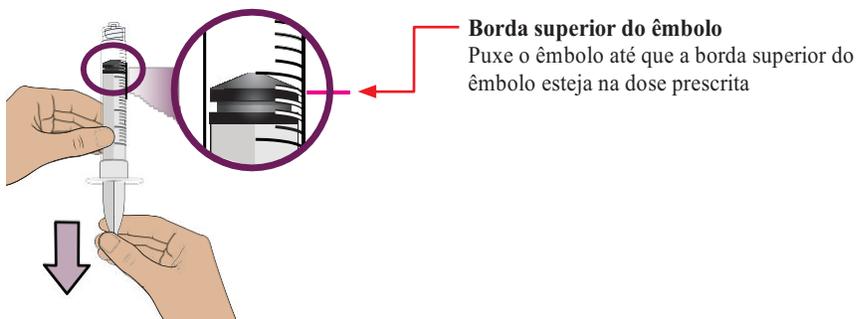
Você usará esta seringa dosadora para medir o medicamento de que precisa (com base na dose prescrita).



### 16. Puxando o ar para a seringa dosadora

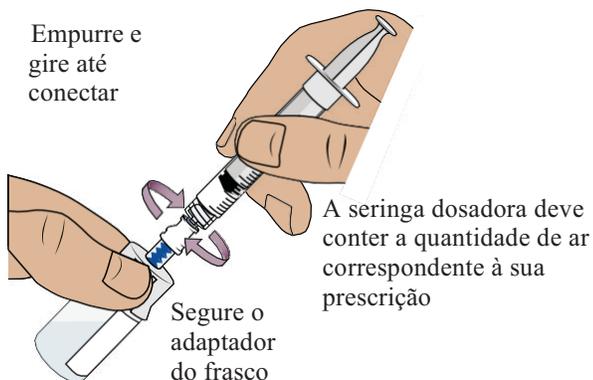
- Você deve fazer isso para garantir que a pressão no frasco seja uniforme e obter uma dose precisa.

Segure a seringa dosadora na vertical e puxe o êmbolo para baixo para **retirar o ar para dentro da seringa dosadora. Pare quando chegar à quantidade em “mL” descrita na sua prescrição.**



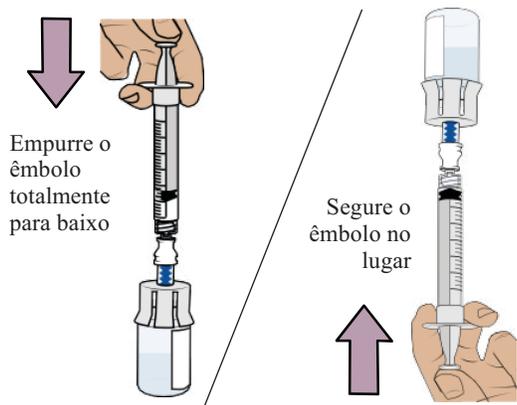
### 17. Conectando a seringa dosadora ao frasco

Enquanto segura o adaptador do frasco, rosqueie a seringa dosadora até parar.



### 18. Empurrando o ar para dentro do frasco e virando de cabeça para baixo

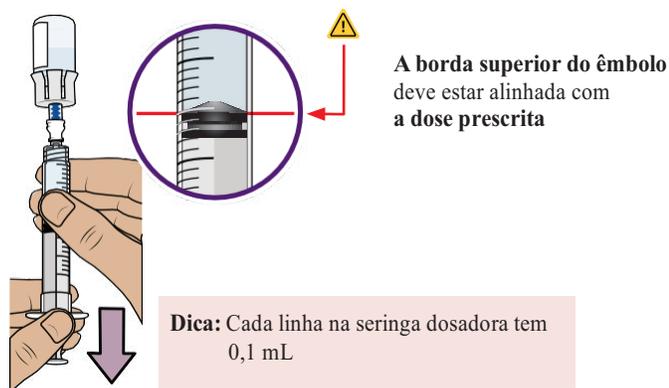
Empurre o êmbolo totalmente para baixo para transferir todo o ar para o frasco. Em seguida, **segure o êmbolo no lugar** com o dedo polegar e vire o frasco de cabeça para baixo.



### 19. Puxando o êmbolo de volta para retirar a sua dose

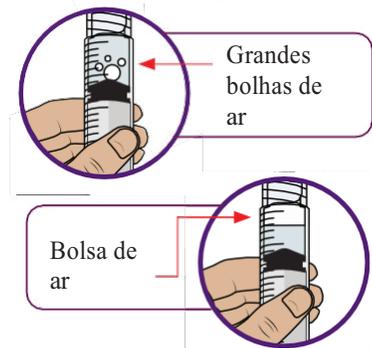
Com o frasco e a seringa dosadora virados para baixo, puxe **lentamente o êmbolo de volta**.

Pare quando chegar à **quantidade em “mL” definida na sua prescrição**.



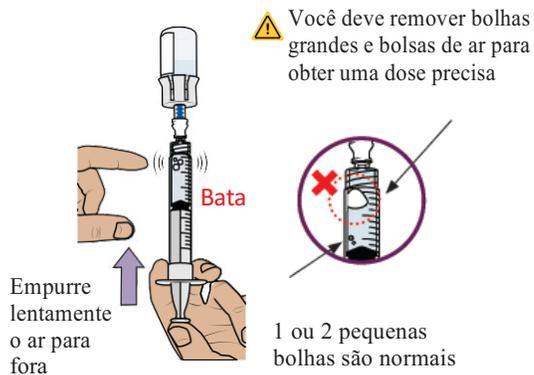
### 20. Verificando se há bolhas de ar e bolsas de ar

Verifique se existem grandes bolhas de ar ou bolsas de ar na seringa. Você removerá o ar excedente nas próximas etapas.



### 21. Removendo bolhas de ar e bolsas de ar

Se você observar bolhas de ar ou uma bolsa de ar, bata na lateral da seringa dosadora para mover o ar para o topo. **Empurre lentamente o êmbolo para cima** para remover o ar excedente.



## 22. Comparando a quantidade com a dose prescrita

Depois de remover todo o ar excedente, **compare a quantidade com a dose prescrita.**

**Se não tiver a quantidade prescrita na seringa, puxe lentamente** o êmbolo de volta para retirar mais medicamento.

Repita as etapas 19 a 21 até atingir **a sua dose prescrita** e não ter nenhuma bolha grande visível.



## 23. Confirmando a dose prescrita

Antes de continuar, verifique se você tem a dose prescrita na seringa dosadora.



A borda superior do êmbolo deve estar alinhada com **a dose prescrita**

- **Se a quantidade não corresponder à dose prescrita, repita as etapas 19 a 22.**

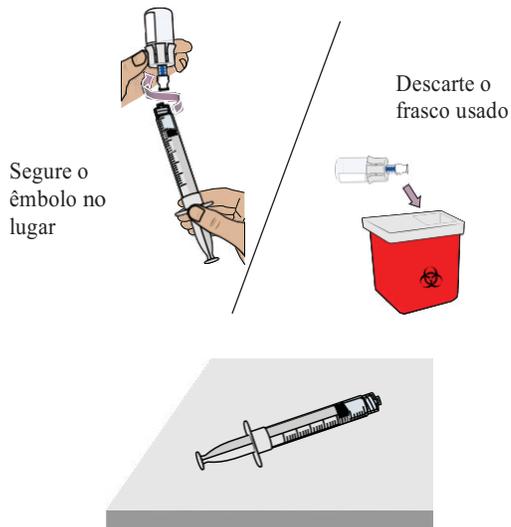
## 24. Removendo a seringa dosadora do frasco e colocando-a ao lado

**Segure o êmbolo no lugar com uma mão.** Com a outra mão, segure o adaptador do frasco e desrosqueie a seringa dosadora preenchida do frasco.

Descarte o frasco no recipiente para objetos perfurocortantes.

Coloque a seringa dosadora preenchida sobre uma superfície plana e limpa.

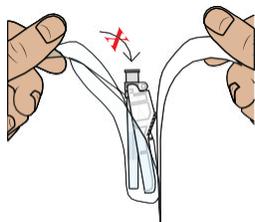
- Não toque na ponta da seringa dosadora, nem a deixe tocar em nenhuma superfície.



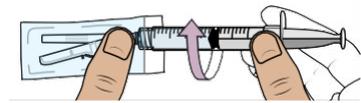
## 25. Conectando a agulha da injeção

- Não toque no eixo de conexão da agulha

Localize a agulha na bandeja inferior e abra a embalagem.



Com a agulha ainda na embalagem, **segure a base da agulha e gire a seringa dosadora** até parar. Retire a agulha da embalagem.



**Afaste a proteção de segurança da agulha** na direção da seringa no ângulo mostrado. Coloque a seringa dosadora sobre uma superfície plana e limpa.

- Não destampe a agulha

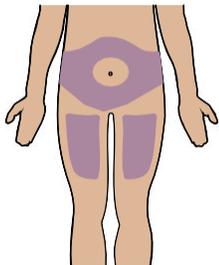


## 26. Escolhendo e limpando o local de aplicação da injeção

**Selecione um local de aplicação da injeção** na barriga (abdômen) ou na parte superior da coxa. Se injetar na área do abdômen, aplique a injeção com uma distância de 5 cm ao redor do seu umbigo.

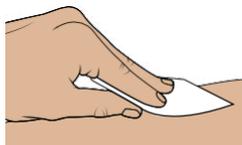
Escolha um local diferente cada vez que injetar.

- Não realize a injeção na pele ferida, dolorida, machucada ou com manchas vermelhas
- Não injete através da roupa



**Limpe o local da injeção** com um novo lenço umedecido com álcool.

- Não toque novamente no local limpo onde será aplicada a injeção



**Agora você está pronto para injetar o medicamento**

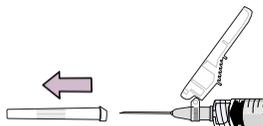
**Injetando o medicamento**

## 27. Injetando o medicamento

Puxe a tampa diretamente para fora da agulha.

Descarte a tampa.

- Não toque no êmbolo até estar pronto para injetar, para não perder nenhum medicamento



Aperte suavemente e **segure uma dobra da pele** onde você irá injetar. Insira a agulha com um movimento semelhante a um **dardo em um ângulo de 45° a 90°**. Isto ajuda a injetar diretamente sob a pele (injeção subcutânea).



**Empurre** o êmbolo com pressão lenta e constante até que a seringa dosadora esteja vazia.

**Confirme que todo o medicamento foi injetado.**

Agora você pode soltar a dobra da pele.

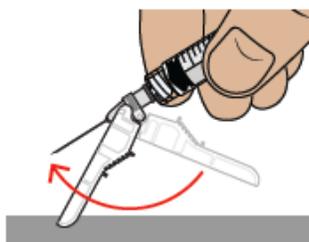


- Sempre mantenha os dedos afastados da agulha.

Mantendo o êmbolo pressionado, **remova a agulha da pele** no mesmo ângulo em que a inseriu.



Para reaplicar a proteção de segurança da agulha, empurre-a contra uma superfície plana até ouvir um “clique” e ver que a agulha está coberta.



Descarte a seringa dosadora e os itens usados em um recipiente para descarte de objetos perfurocortantes.

- Não remova a agulha da seringa dosadora



### Como descartar WINREVAIR™

- Descarte qualquer frasco usado (incluindo qualquer líquido restante de WINREVAIR™), agulha, tampas de frasco e de agulha e seringas usadas em um recipiente para descarte de objetos perfurocortantes.
- Não descarte os frascos, seringas ou agulhas de WINREVAIR™ no lixo doméstico.
- **Não reutilize nenhum dos itens.** Este produto é descartável e deve ser usado apenas uma vez.
- **Importante:** Mantenha sempre o recipiente para descarte de objetos perfurocortantes fora do alcance de crianças e animais de estimação.



Se você não tiver um recipiente para descarte de objetos perfurocortantes, poderá usar um recipiente doméstico que seja:

- feito de um plástico resistente;
- que pode ser fechado com uma tampa hermética e resistente a perfurações, sem que objetos pontiagudos possam sair;
- firme e estável durante o uso;
- resistente a vazamentos; e
- devidamente rotulado para alertar sobre resíduos perigosos dentro do recipiente.

Quando o recipiente para descarte de objetos perfurocortantes estiver quase cheio, você precisará seguir as diretrizes locais sobre a maneira correta de descartar o recipiente de objetos perfurocortantes. Não jogue fora medicamentos, frascos, agulhas soltas ou seringas no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como jogar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

 Não recicle o seu recipiente usado de objetos perfurocortantes

### Perguntas frequentes

#### **O que devo fazer se estiver sangrando no local da injeção?**

Coloque um algodão ou curativo na pele imediatamente e aplique uma pequena pressão. Se o sangramento não parar, ligue para o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

#### **Onde posso encontrar a quantidade prescrita a ser injetada?**

A quantidade de prescrição em “mL” está na sua prescrição. Contate seu médico ou farmacêutico se você não conseguir encontrar a quantidade a ser injetada.

#### **O que devo fazer se acidentalmente algum medicamento entrar em contato com a minha pele ou superfície do corpo?**

Lave bem a área com água e sabão imediatamente.

#### **O que devo fazer se não tiver certeza de que administrei corretamente a dose prescrita?**

Ligue para o seu médico ou farmacêutico.

#### **O que devo fazer se o êmbolo da minha seringa dosadora se mover automaticamente quando tento retirar o medicamento do frasco?**

Não se preocupe se o êmbolo se mover ligeiramente sozinho quando você estiver enchendo a seringa dosadora com o medicamento.

Com uma mão, **segure o êmbolo no lugar para impedir que ele se mova.**

Com a outra mão, desrosqueie o frasco -ampola da seringa dosadora. Depois de desrosqueado, é seguro soltar o êmbolo.

Você pode evitar esse movimento automático do êmbolo empurrando ar para dentro do frasco antes de encher a seringa dosadora com o medicamento. Consulte as etapas 16 a 23 para obter instruções detalhadas.

#### **O que devo fazer se os itens do meu kit estiverem danificados ou comprometidos (por exemplo, descoloridos, turvos ou com partículas)?**

Se os itens do seu kit estiverem danificados ou comprometidos, não o use. Ligue para o seu médico ou farmacêutico.

#### **O que devo fazer se o meu medicamento não ficar límpido depois de misturar e fazer movimentos circulares?**

Não use o medicamento se você fez movimentos circulares no frasco do medicamento por cerca de 2 minutos e deixou-o repousar por mais 3 minutos, mas o frasco do medicamento permanece turvo ou apresenta grumos, pó ou partículas estranhas. Ligue para o seu médico ou farmacêutico.

#### **O que devo fazer se a água para injetáveis não sair da seringa preenchida?**

Verifique se o adaptador do frasco está firmemente conectado ao frasco. Caso contrário, segure o frasco e pressione firmemente o adaptador do frasco para garantir que o adaptador do frasco perfure a tampa de borracha do frasco.

#### **O que devo fazer se eu deixar cair os componentes do meu kit?**

Não use se algum item estiver danificado. Se não tiver certeza, ligue para seu médico ou farmacêutico.

#### **Posso usar meu kit que ficou fora da geladeira?**

Se o kit de injeção não utilizado estiver fora da geladeira por um longo período de tempo, entre em contato com seu médico ou farmacêutico antes de continuar.

#### **Preciso usar o medicamento misturado imediatamente?**

Recomendamos que você injete o medicamento logo após a mistura, mas não mais de 4 horas depois de misturado. Se passarem mais de 4 horas, descarte o medicamento. Se você tiver dúvidas ou não tiver certeza sobre o processo, entre em contato com seu médico ou farmacêutico.

### Como posso obter ajuda para preparar e administrar minha injeção?

Se você tiver dúvidas sobre como administrar WINREVAIR™ da maneira correta ou precisar de mais informações, ligue para seu médico ou farmacêutico.

Para qualquer outra informação sobre este medicamento, contate o seu médico ou farmacêutico ou o serviço de atendimento do consumidor da empresa através do número 0800-0122232.

WINREVAIR\_IFU04\_062024

## INSTRUÇÕES DE USO – [KIT com 2 FRASCOS-AMPOLAS]

### Conhecendo os itens de seu kit

**Bandeja Superior:** Use para **misturar** o medicamento



**A - 2 frascos de WINREVAIR™ com o medicamento em pó**

Pó liofilizado estéril



**B - 2 seringas preenchidas com água para injetáveis** para misturar o pó do medicamento na forma líquida



**C - 2 adaptadores de frasco** para conectar o frasco e a seringa

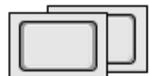
**Bandeja Inferior:** Use para **aplicar** o medicamento



**D - Agulha** para injeção



**E - Seringa dosadora vazia** que será utilizada para medir, retirar e injetar seu medicamento



**F – Lenços umedecidos com álcool**

### Informações importantes para saber antes da injeção

- Você deve misturar este medicamento antes de utilizá-lo. Certifique-se de que o pó do medicamento no frasco esteja completamente dissolvido quando você injetar.
- **Verifique a dose prescrita (quantidade em “mL”) a cada vez que você usar o medicamento. A sua dose prescrita pode mudar.**
- Use somente os itens que acompanham o kit para preparar a dose prescrita.
- Não abra a embalagem, nem misture o medicamento até estar pronto para utilizá-lo.
- **Não reutilize nenhum dos itens.** Após aplicar a injeção, descarte o frasco usado com qualquer medicamento restante de WINREVAIR™, agulha e seringas em um recipiente para objetos perfurocortantes.

### Armazenando seu kit

- Guarde todo o kit de injeção na geladeira (2°C a 8°C), mas não congele.
- Mantenha o medicamento e os itens no kit de injeção e proteja-o da luz.
- Mantenha o kit de injeção fora do alcance de crianças e animais de estimação.

### Início

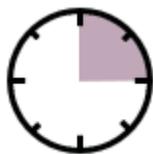
Qualquer paciente ou cuidador que preparar e injetar WINREVAIR™ deve primeiro ser treinado e considerado capaz por um profissional de saúde para administrar sozinho WINREVAIR™.

#### 1. Verificando o produto WINREVAIR™ e o prazo de validade

- Retire o kit de injeção WINREVAIR™ da geladeira.
- **Verifique o prazo de validade** e se a caixa ou os itens do kit **apresentam algum dano**. Se vencido ou danificado, não use. Fale imediatamente com o seu médico ou farmacêutico.
- **Verifique se este é o medicamento** prescrito pelo seu médico.

#### 2. Aguardando seu kit atingir a temperatura ambiente, reunindo os itens e lavando suas mãos

Aguarde 15 minutos para permitir que o kit atinja a temperatura ambiente. Medicamento frio é mais dolorido ao injetar.



**15 minutos**

Junto com o seu kit, reúna esses itens e procure uma superfície limpa e plana para preparar e injetar a sua dose.

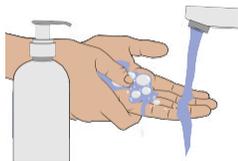


Recipiente para descarte de objetos perfurocortantes



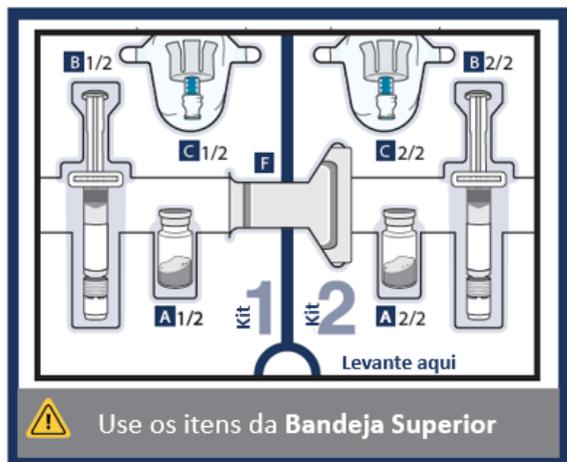
Gaze, algodão, ou curativo

Lave suas mãos com água e sabão.

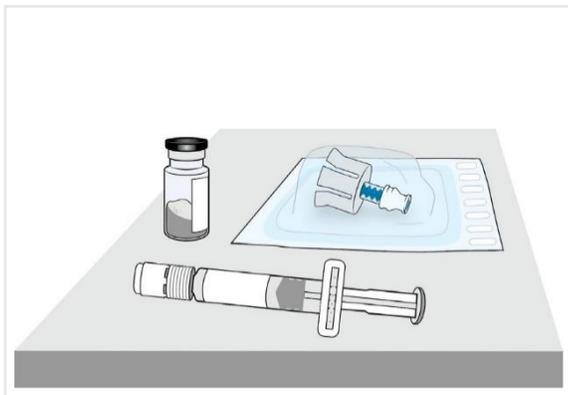


#### Misturando o medicamento em pó na forma líquida

Comece com a Bandeja Superior



**3. Removendo o frasco 1, a seringa preenchida 1 e o adaptador do frasco 1 do kit**



**4a. Verificando o frasco do medicamento**

- Não está danificado?
- Sem partículas visíveis?
- Está dentro da validade?



Verifique o rótulo do frasco para **confirmar que o medicamento não está vencido.**

Inspeccione o pó do medicamento. Deve ser branco a esbranquiçado e pode parecer um pó compacto inteiro ou fragmentado.

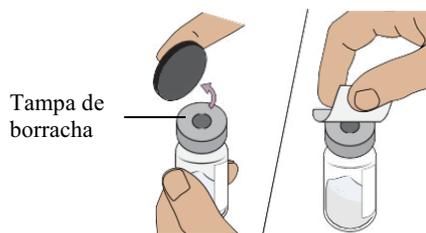
- Não use se estiver vencido, danificado, ou se você puder ver partículas nele

**4b. Removendo a tampa plástica e limpando o frasco**

Retire a tampa de plástico e **limpe a tampa de borracha na parte superior do frasco** com um lenço umedecido com álcool.

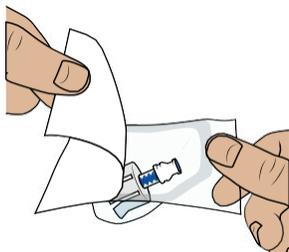
- Não use se a tampa do frasco estiver faltando
- Não toque na tampa de borracha limpa

Coloque o frasco em uma superfície limpa e plana.



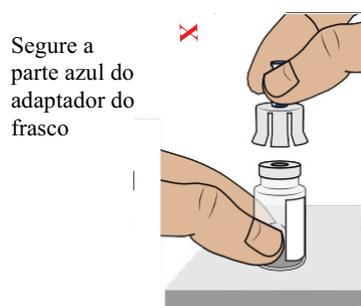
### 5a. Encaixando o adaptador ao frasco

Abra a embalagem do adaptador do frasco e remova-o da embalagem.

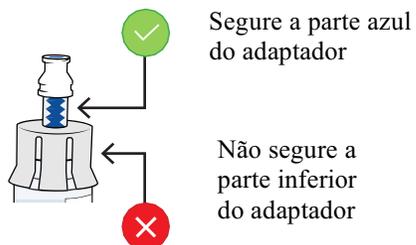


Segure a parte azul do adaptador e encaixe o adaptador do frasco com a parte superior do frasco.

- Não toque no interior do adaptador do frasco

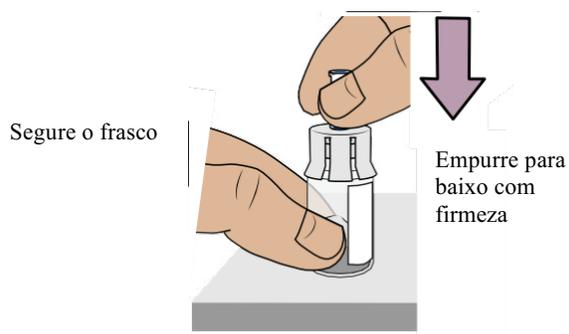


Para conectar o adaptador do frasco:



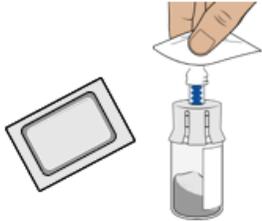
### 5b. Conectando o adaptador ao frasco

Segure o frasco com uma mão. **Empurre para baixo com firmeza** para que se encaixe no lugar (você pode sentir um pouco de resistência).



### 5c. Limpando o adaptador do frasco

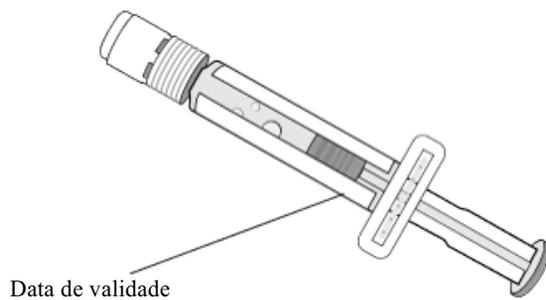
Limpe a parte superior do adaptador do frasco com um lenço umedecido com álcool.



### 6. Verificando a seringa preenchida

Confirme se a água para injetáveis dentro da seringa preenchida está límpida e se o produto não está vencido.

- Não danificada?
- Límpida?
- Sem partículas?
- Está dentro da validade?



- Não use se você observar grumos, partículas, alteração da coloração ou se o produto estiver vencido

### 7. Retirando a tampa branca da seringa preenchida

Retire a tampa da seringa preenchida ao longo da perfuração.



- Não toque na ponta da seringa preenchida
- Não empurre o êmbolo; pode derramar a água

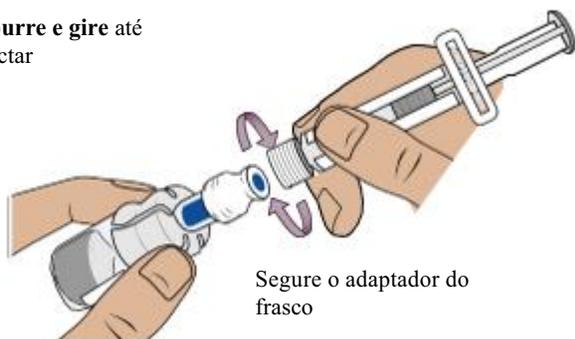
### 8. Conectando a seringa preenchida ao adaptador do frasco

Agora, pegue o frasco do medicamento com o adaptador do frasco acoplado.

**Alinhe a ponta da seringa preenchida com o círculo azul do adaptador do frasco.**

**Empurre e gire a seringa preenchida no adaptador do frasco até não conseguir girar mais.** Ao rosquear, certifique-se de segurar o adaptador do frasco.

**Empurre e gire até conectar**

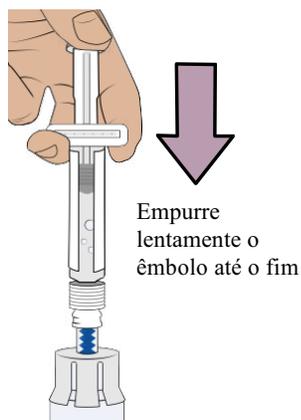


Segure o adaptador do frasco

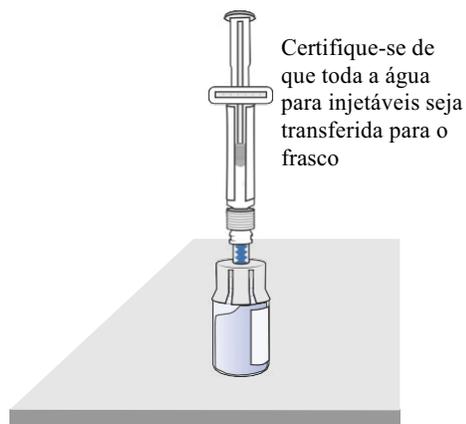
- Não empurre o êmbolo; Pode derramar a água

### 9. Transferindo a água para injetáveis da seringa preenchida para o frasco

Empurre lentamente o êmbolo totalmente para baixo para transferir toda a água para injetáveis dentro do frasco (o êmbolo se moverá para cima; isso é normal).



Empurre lentamente o êmbolo até o fim



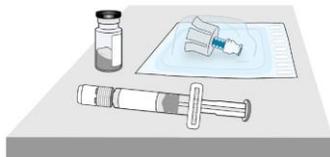
Certifique-se de que toda a água para injetáveis seja transferida para o frasco

Deixe a seringa preenchida acoplada ao frasco e coloque sobre uma superfície plana.

### 10. Preparando o frasco 2, a seringa preenchida 2 e o adaptador do frasco 2

Remova o frasco 2, a seringa preenchida 2 e o adaptador do frasco 2 do kit.

- **Importante:**  
Repita as etapas 4 a 9 para preparar o frasco 2.



**Pare e verifique se você tem o frasco 1 e o frasco 2 preparados.**

Você precisa de dos dois frascos preparados antes de poder continuar para a Etapa 11.

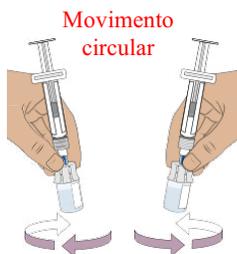


Frasco 1 Frasco 2

### 11. Mexendo para misturar o medicamento

- Não agite os frascos

Segure as seringas preenchidas em cada mão e **mexa suavemente os frascos em movimentos circulares** até que o pó esteja completamente dissolvido. Isso pode levar **até 2 minutos**.

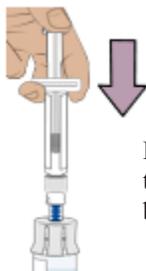


Quando o medicamento estiver bem misturado, deve ficar límpido. Caso contrário, repita esta etapa até que fique límpido.



Está límpido, sem grumos e sem pó branco?

Para cada frasco, **pressione o êmbolo para baixo** para garantir que todo o líquido esteja no frasco (o êmbolo se moverá para cima; isso é normal)



Empurre o êmbolo totalmente para baixo

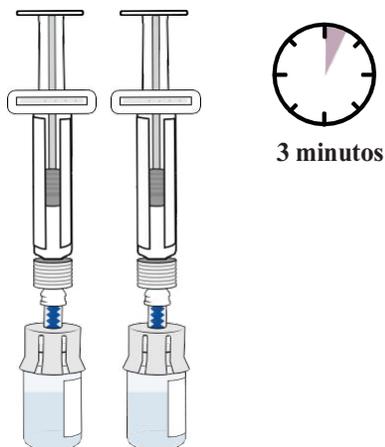
### 12. Aguardando as bolhas desaparecerem

**Deixe o frasco repousar para que as bolhas desapareçam.**

Isso pode levar até 3 minutos.

- Antes de continuar, certifique-se de que o medicamento no frasco:
  - Está límpido a ligeiramente perolado e transparente a ligeiramente amarelo acastanhado
  - Não tenha grumos ou pó
  - Não tenha bolhas grandes

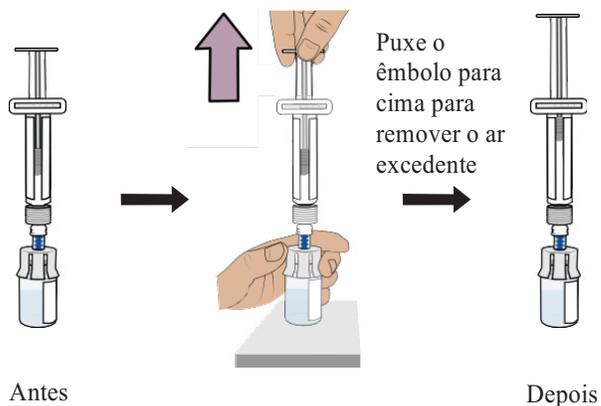
Não há problema em ter uma leve espuma nas bordas do frasco



**13. Preparando os frascos removendo o ar excedente**

Comece com qualquer frasco. Enquanto o frasco estiver na posição vertical, **puxe suavemente o êmbolo para cima** até o topo do corpo, mas tenha cuidado para não puxar o êmbolo para fora da seringa.

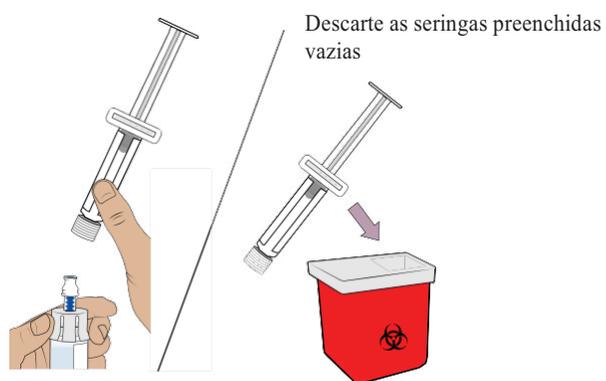
**Dica:** esta etapa apenas retira o ar excedente do frasco para garantir que você tenha a dose certa.



- **Importante:** Execute esta etapa para **ambos** os frascos. Pare e verifique se **ambos** os frascos estão preparados antes de continuar.

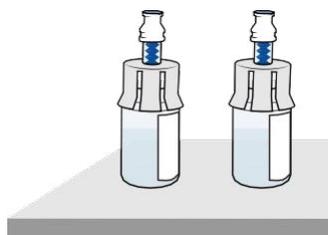


#### 14. Removendo as seringas preenchidas dos frascos



Segure os adaptadores dos frascos e desrosqueie **ambas** as seringas dos frascos.

Descarte **ambas** as seringas no recipiente para objetos perfurocortantes.

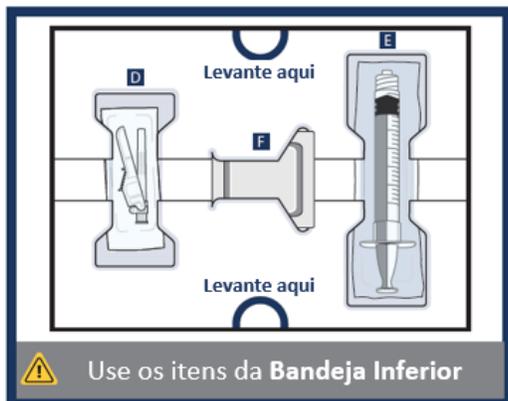


Você deve ter 2 frascos de medicamentos preparados e prontos para serem combinados nas próximas etapas.

#### Combinando o medicamento dos dois frascos

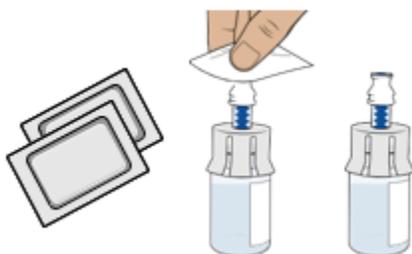
Para as próximas etapas, você precisará de:

- Frascos 1 e 2 misturados
- Itens da Bandeja Inferior



### 15. Limpando a parte superior de ambos os adaptadores do frasco

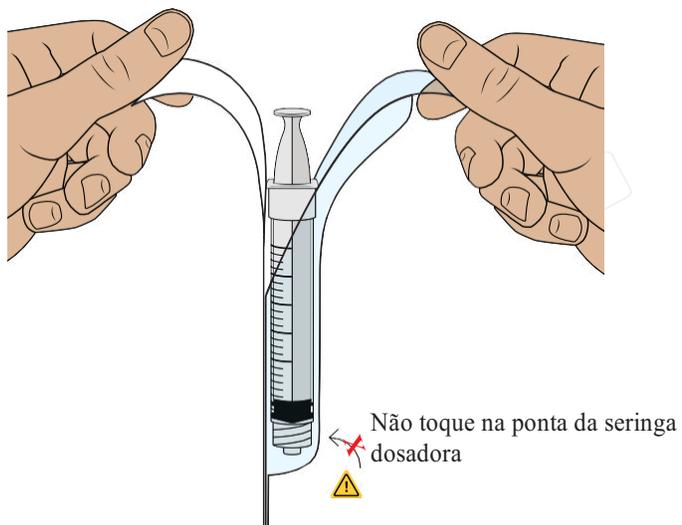
Com 2 lenços umedecidos com álcool da bandeja inferior, limpe a parte superior dos adaptadores dos frascos.



### 16. Removendo a seringa dosadora vazia da embalagem

Localize a seringa dosadora vazia na bandeja inferior e retire-a da embalagem.

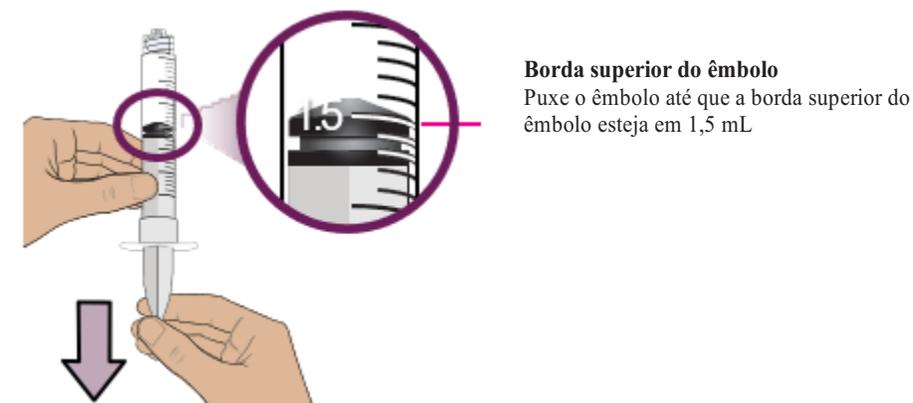
Você usará esta seringa dosadora para medir o medicamento de que você precisa (com base na dose prescrita).



### 17. Puxando o ar para a seringa dosadora

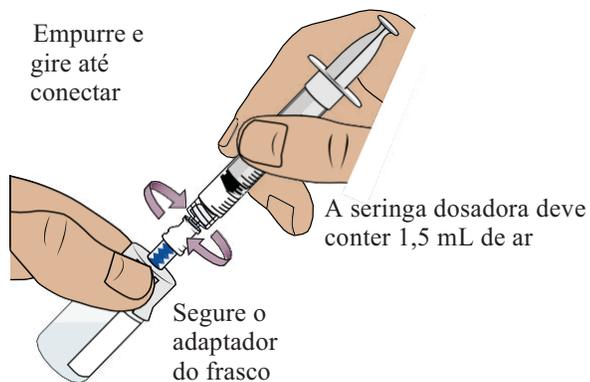
- Você deve fazer isso para garantir que a pressão no frasco seja uniforme e obter uma dose precisa.

Segure a seringa dosadora na vertical e puxe o êmbolo para baixo para **aspirar 1,5 mL de ar**.



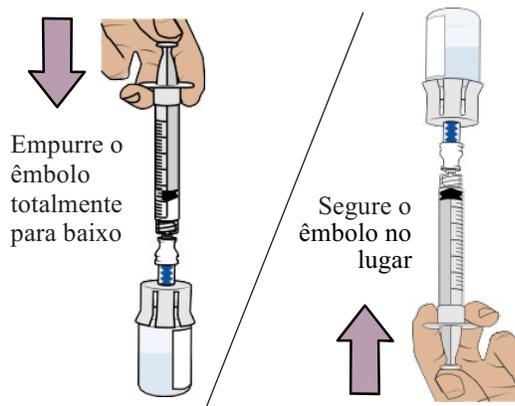
### 18. Conectando a seringa dosadora em um dos frascos

Enquanto segura o adaptador do frasco, rosqueie a seringa dosadora até parar.



### 19. Empurrando o ar para dentro do frasco e virando de cabeça para baixo

Empurre o êmbolo totalmente para baixo para transferir todo o ar para o frasco. Em seguida, **segure o êmbolo no lugar** com o dedo polegar e vire o frasco de cabeça para baixo.



## 20. Retirando todo o medicamento do 1º frasco

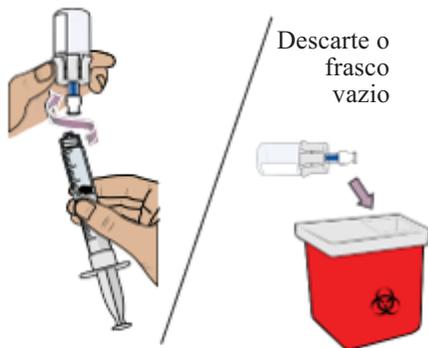
Puxe lentamente o êmbolo para trás. **Pare em 1,5 mL.**  
Isto garantirá que todo o medicamento do frasco estará na seringa dosadora.

- Não puxe ar excedente para dentro da seringa. **Pare em 1,5 mL.**
- Tenha cuidado para não puxar o êmbolo da seringa dosadora para fora



## 21 Removendo o 1º frasco da seringa dosadora

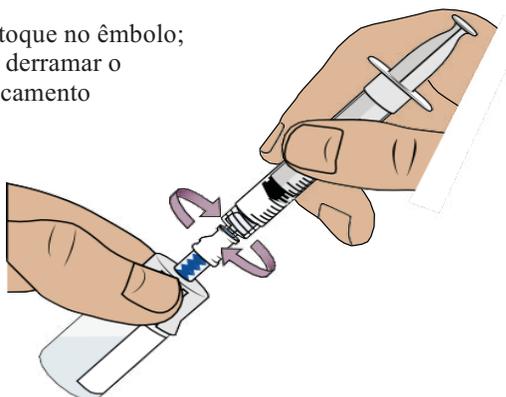
Segure o adaptador do frasco e desrosqueie a seringa dosadora cheia do frasco.  
Descarte o frasco **vazio** no recipiente para objetos perfurocortantes.



## 22. Conectando a seringa dosadora ao 2º frasco

Enquanto você segura o adaptador do frasco para injetáveis do 2º frasco, rosqueie a seringa dosadora parcialmente cheia no adaptador do frasco para injetáveis até parar.

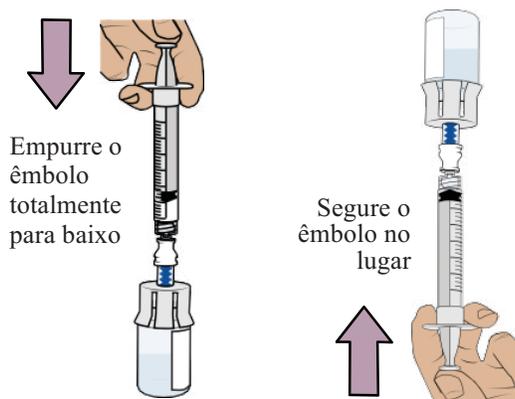
Não toque no êmbolo;  
pode derramar o  
medicamento



### 23 Colocando todo o medicamento no 2º frasco e virando de cabeça para baixo

Empurre lentamente e totalmente o êmbolo para baixo, para transferir **todo o medicamento para o frasco**. Isto combina o medicamento de ambos os frascos.

**Segure o êmbolo no lugar** com o dedo polegar e vire o frasco de cabeça para baixo.

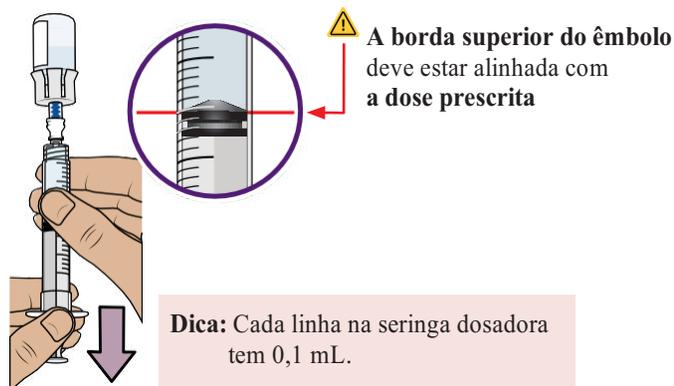


### Retirando a dose prescrita

#### 24 Puxando o êmbolo de volta para retirar a sua dose

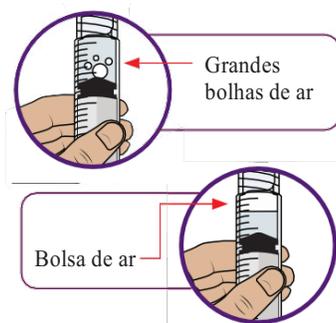
Com o frasco e a seringa dosadora virados de cabeça para baixo, **puxe lentamente o êmbolo de volta**.

Pare quando chegar à **quantidade em “mL” definida na sua prescrição**.



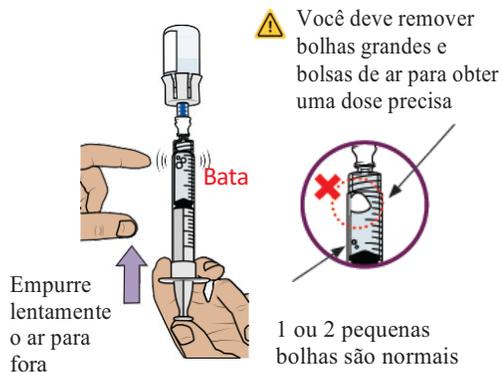
### 25 Verificando se há bolhas de ar e bolsas de ar

Verifique se existem grandes bolhas de ar ou bolsas de ar na seringa. Você removerá o ar excedente nas próximas etapas.



## 26 Removendo bolhas de ar e bolsas de ar

Se você observar bolhas de ar ou uma bolsa de ar, bata na lateral da seringa dosadora para mover o ar para o topo. **Empurre lentamente o êmbolo para cima** para remover o ar excedente.



## 27 Comparando a quantidade com a dose prescrita

Depois de remover todo o ar excedente, **compare a quantidade com a dose prescrita.**

**Se não tiver a quantidade prescrita na seringa, puxe lentamente o êmbolo de volta para retirar mais medicamento.**

Repita as etapas 24 a 26 até atingir a **sua dose prescrita** e não ter nenhuma bolha grande visível.



## 28 Confirmando a dose prescrita

Antes de continuar, verifique se você tem a dose prescrita na seringa dosadora.



A borda superior do êmbolo deve estar alinhada com a **dose prescrita**

- **Se a quantidade não corresponder à dose prescrita, repita as etapas 24 a 27.**

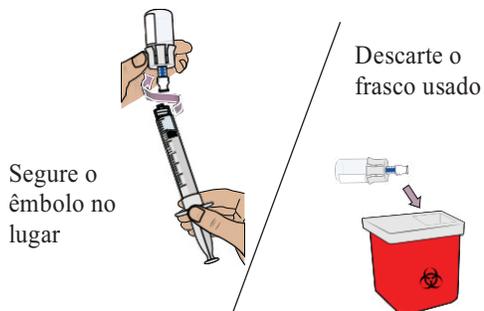
### 29 Removendo a seringa dosadora do frasco e colocando-a ao lado

**Segure o êmbolo no lugar com uma mão.** Com a outra mão, segure o adaptador do frasco e desrosqueie a seringa dosadora preenchida do frasco.

Descarte o frasco no recipiente para objetos perfurocortantes.

Coloque a seringa dosadora preenchida sobre uma superfície plana e limpa

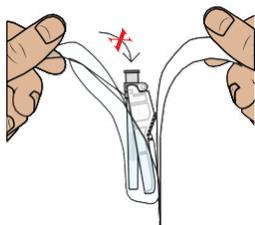
- Não toque na ponta da seringa dosadora, nem a deixe tocar em nenhuma superfície.



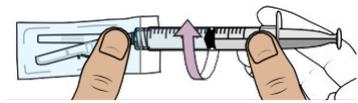
### 30 Conectando a agulha da injeção

- Não toque no eixo de conexão da agulha

Localize a agulha na bandeja inferior e abra a embalagem.

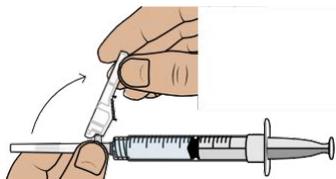


Com a agulha ainda na embalagem, **segure a base da agulha e gire a seringa dosadora** até parar. Retire a agulha da embalagem.



**Afaste a proteção de segurança da agulha** na direção da seringa no ângulo mostrado. Coloque a seringa dosadora sobre uma superfície plana e limpa.

- Não destampe a agulha

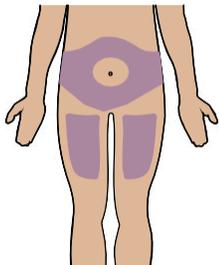


### 31. Escolhendo e limpando o local de aplicação da injeção

**Selecione um local de aplicação da injeção** na barriga (abdômen) ou na parte superior da coxa. Se injetar na área do abdômen, aplique a injeção com uma distância de 5 cm ao redor do seu umbigo.

Escolha um local diferente cada vez que injetar.

- Não realize a injeção na pele ferida, dolorida, machucada ou com manchas vermelhas
- Não injete através da roupa



**Limpe o local da injeção** com um novo lenço umedecido com álcool.

- Não toque novamente no local limpo onde será aplicada a injeção



**Agora você está pronto para injetar o medicamento.**

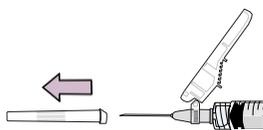
### Injetando o medicamento

### 32. Injetando o medicamento

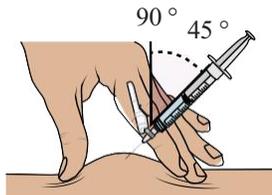
Puxe a tampa diretamente para fora da agulha.

Descarte a tampa.

- Não toque no êmbolo até estar pronto para injetar, evitando assim a perda de medicamento



Aperte suavemente e **segure uma dobra da pele** onde você irá injetar. Insira a agulha com um movimento semelhante a um **dardo em um ângulo de 45° a 90°**. Isto ajuda a injetar diretamente sob a pele (injeção subcutânea).



**Empurre** o êmbolo com pressão lenta e constante até que a seringa dosadora esteja vazia.

**Confirme que todo o medicamento foi injetado.**

Agora você pode soltar a dobra da pele.

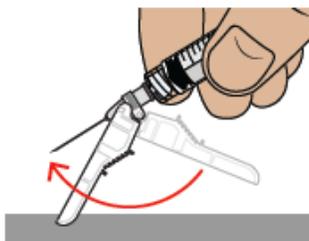


- Sempre mantenha os dedos afastados da agulha.

Mantendo o êmbolo pressionado, **remova a agulha da pele** no mesmo ângulo em que a inseriu.

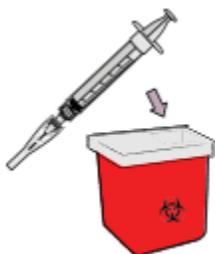


Para reaplicar a proteção de segurança da agulha, empurre-a contra uma superfície plana até ouvir um “clique” e ver que a agulha está coberta.



Descarte a seringa dosadora e os itens usados em um recipiente para descarte de objetos perfurocortantes.

- Não remova a agulha da seringa dosadora



### Como descartar WINREVAIR™

- Descarte qualquer frasco usado (incluindo qualquer líquido restante de WINREVAIR™), agulha, tampas de frasco e de agulha e seringas usadas em um recipiente para descarte de objetos perfurocortantes.
- Não descarte os frascos, seringas ou agulhas de WINREVAIR™ no lixo doméstico.
- **Não reutilize nenhum dos itens.** Este produto é descartável e deve ser usado apenas uma vez.
- **Importante:** Mantenha sempre o recipiente para descarte de objetos perfurocortantes fora do alcance de crianças e animais de estimação.



Se você não tiver um recipiente para descarte de objetos perfurocortantes, poderá usar um recipiente doméstico que seja:

- feito de um plástico resistente,
- que pode ser fechado com uma tampa hermética e resistente a perfurações, sem que objetos pontiagudos possam sair;
- firme e estável durante o uso;
- resistente a vazamentos; e
- devidamente rotulado para alertar sobre resíduos perigosos dentro do recipiente.

Quando o recipiente para descarte de objetos perfurocortantes estiver quase cheio, você precisará seguir as diretrizes locais sobre a maneira correta de descartar o recipiente de objetos perfurocortantes.

Não jogue fora medicamentos, frascos, agulhas soltas ou seringas no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como jogar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

 Não recicle o seu recipiente usado de objetos perfurocortantes

### Perguntas frequentes

#### O que devo fazer se estiver sangrando no local da injeção?

Coloque um algodão ou curativo na pele imediatamente e aplique uma pequena pressão. Se o sangramento não parar, ligue para o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

#### Onde posso encontrar a quantidade prescrita a ser injetada?

A quantidade de prescrição em “mL” está na sua prescrição. Contate seu médico ou farmacêutico se você não conseguir encontrar a quantidade a ser injetada.

#### O que devo fazer se acidentalmente algum medicamento entrar em contato com a minha pele ou superfície do corpo?

Lave bem a área com água e sabão imediatamente.

#### O que devo fazer se não tiver certeza de que administrei corretamente a dose prescrita?

Ligue para o seu médico ou farmacêutico.

#### O que devo fazer se o êmbolo da minha seringa dosadora se mover automaticamente quando tento retirar o medicamento do frasco?

Não se preocupe se o êmbolo se mover ligeiramente sozinho quando você estiver enchendo a seringa dosadora com o medicamento.

Com uma mão, **segure o êmbolo no lugar para impedir que ele se mova.**

Com a outra mão, desrosqueie o frasco-ampola para injetáveis da seringa dosadora. Depois de desrosqueado, é seguro soltar o êmbolo.

Você pode evitar esse movimento automático do êmbolo empurrando ar para dentro do frasco antes de encher a seringa dosadora com o medicamento. Consulte as etapas 17 a 28 para obter instruções detalhadas.

#### O que devo fazer se os itens do meu kit estiverem danificados ou comprometidos (por exemplo, descoloridos, turvos ou com partículas)?

Se os itens do seu kit estiverem danificados ou comprometidos, não o use. Ligue para o seu médico ou farmacêutico.

#### O que devo fazer se o meu medicamento não ficar límpido depois de misturar e fazer movimentos circulares?

Não use o medicamento se você fez movimentos circulares no frasco do medicamento por cerca de 2 minutos e deixou-o repousar por mais 3 minutos, mas o frasco do medicamento permanece turvo ou apresenta grumos, pó ou partículas estranhas. Ligue para o seu médico ou farmacêutico.

#### O que devo fazer se a água para injetáveis não sair da seringa preenchida?

Verifique se o adaptador do frasco está firmemente conectado ao frasco. Caso contrário, segure o frasco e pressione firmemente o adaptador do frasco para garantir que o adaptador do frasco perfure a tampa de borracha do frasco.

#### O que devo fazer se eu deixar cair os componentes do meu kit?

Não use se algum item estiver danificado. Se não tiver certeza, ligue para seu médico ou farmacêutico.

#### Posso usar meu kit que ficou fora da geladeira?

Se o kit de injeção não utilizado estiver fora da geladeira por um longo período de tempo, entre em contato com seu médico ou farmacêutico antes de continuar.

#### Preciso usar o medicamento misturado imediatamente?

Recomendamos que você injete o medicamento logo após a mistura, mas não mais de 4 horas depois de misturado. Se passarem mais de 4 horas, descarte o medicamento. Se você tiver dúvidas ou não tiver certeza sobre o processo, entre em contato com seu médico ou farmacêutico.

**Como posso obter ajuda para preparar e administrar minha injeção?**

Se você tiver dúvidas sobre como administrar WINREVAIR™ da maneira correta ou precisar de mais informações, ligue para seu médico ou farmacêutico.

Para qualquer outra informação sobre este medicamento, contate o seu médico ou farmacêutico ou a serviço de atendimento do consumidor da empresa através do número 0800-0122232.

WINREVAIR\_IFU04\_062024