



穩納肺凍晶注射劑50毫克/毫升

WINREVAIR OD powder for solution for injection 50mg/mL

衛部罕菌疫輸字 第 000057 號

限由醫師使用

版本日期 2025-12-10

1 性狀

Sotatercept是一種重組人類同源二聚體融合蛋白，由與人類免疫球蛋白G可結晶區（IgG1 Fc）結構域連接的人類第IIA型活化素受體（ActRIIA）胞外結構域組成。依據sotatercept的胺基酸序列，其做為同源二聚體分子量約為78 kDa。

Sotatercept注射劑是一種無菌、不含防腐劑的白色至灰白色凍晶乾粉，提供45毫克和60毫克單一劑量小瓶，供調製後用於皮下（SC）注射給藥。

1.1 有效成分及含量

每個45毫克單一劑量小瓶提供45毫克sotatercept，加入1.0毫升無菌注射用水調製後，所得濃度為50毫克/1.0毫升sotatercept，標稱可注射體積為0.9毫升。

每個60毫克單一劑量小瓶提供60毫克sotatercept，加入1.3毫升無菌注射用水調製後，所得濃度為50毫克/1.0毫升sotatercept，標稱可注射體積為1.2毫升。

1.2 賦形劑

45毫克單一劑量小瓶：一水檸檬酸（0.40毫克）、聚山梨酯80（0.18毫克）、蔗糖（72毫克）和二水檸檬酸三鈉（2.1毫克），pH值為5.8。

60毫克單一劑量小瓶：一水檸檬酸（0.53毫克）、聚山梨酯80（0.24毫克）、蔗糖（96毫克）和二水檸檬酸三鈉（2.8毫克），pH值為5.8。

1.3 劑型

凍晶注射劑

1.4 藥品外觀

白色至灰白色凍晶乾粉

2 適應症

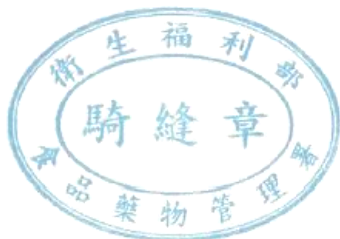
適用於治療患有特發性或遺傳性肺動脈高壓的成人病人。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 成人的建議起始劑量

WINREVAIR OD 是每3週一次根據病人體重以皮下（SC）注射給予。
WINREVAIR OD的起始劑量為0.3毫克/公斤（見表1）。



在給予第一劑WINREVAIR OD之前先取得血紅素 (Hgb) 和血小板計數。曾在開始治療後觀察到Hgb 快速升高超過2克/分升。如果血小板計數 $<50,000/\text{mm}^3$ ($<50.0 \times 10^9/\text{L}$) 則不建議開始治療[參見特殊族群用法用量 (3.3.1)]。

表1：劑量為0.3毫克/公斤的注射量

病人體重範圍 (公斤)	注射量 (毫升)	套組類型	小瓶劑量
30.0 – 40.8	0.2	45毫克套組 (內含1個45毫克小瓶)	45毫克
40.9 – 57.4	0.3		
57.5 – 74.1	0.4		
74.2 – 90.8	0.5		
90.9 – 107.4	0.6		
107.5 – 124.1	0.7		
124.2 – 140.8	0.8		
140.9 – 157.4	0.9		
157.5 – 174.1	1.0	60毫克套組 (內含1個60毫克小瓶)	60毫克
174.2 – 180.0	1.1		

3.1.2 成人的建議目標劑量

WINREVAIR OD的目標劑量是每3週給予0.7毫克/公斤 (見表2)。在增加至目標劑量之前，取得並檢查血紅素 (Hgb) 和血小板計數。除非需要調整劑量，否則繼續以每3週給藥0.7毫克/公斤的劑量進行治療[參見特殊族群用法用量 (3.3.1)]。

表2：劑量為0.7毫克/公斤的注射量

病人體重範圍 (公斤)	注射量 (毫升)	套組類型	小瓶劑量
30.0 – 31.7	0.4	45毫克套組 (內含1個45毫克小瓶)	45毫克
31.8 – 38.9	0.5		
39.0 – 46.0	0.6		
46.1 – 53.2	0.7		
53.3 – 60.3	0.8		
60.4 – 67.4	0.9		



67.5 – 74.6	1.0	60毫克套組 (內含1個60毫克小瓶)	60毫克
74.7 – 81.7	1.1		
81.8 – 88.9	1.2		
89.0 – 96.0	1.3	90毫克套組 (內含2個45毫克小瓶)	2個45毫克
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	120毫克套組 (內含2個60毫克小瓶)	2個60毫克
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及以上	2.4		

錯過劑量、用藥過量或用藥不足(套組類型)

若錯過一劑WINREVAIR OD，請盡快施用。如果在排定日期後3天內沒有施用錯過的WINREVAIR OD劑量，請調整時程以維持3週的給藥間隔。如果用藥過量或用藥不足，請於適合時考慮對病人或照護者進行適當給藥的再訓練。若用藥過量，請監測是否發生紅血球增生症[參見過量(9)]。

錯過劑量或用藥過量(小瓶劑量)

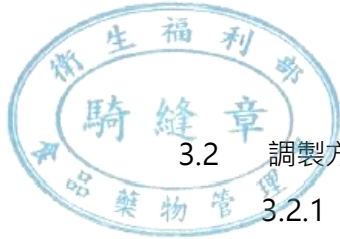
若錯過一劑WINREVAIR OD，請盡快施用。如果在排定日期後3天內沒有施用錯過的WINREVAIR OD劑量，請調整時程以維持3週的給藥間隔。若用藥過量，請監測是否發生紅血球增生症[參見過量(9)]。

3.1.3 由於血紅素升高或血小板數量減少對成人進行劑量調整

曾觀察到Hgb升高至高於正常值上限 (ULN) 2克/分升以上，以及血小板計數減少至 $<50,000/\text{mm}^3$ ($<50.0 \times 10^9/\text{L}$)。請在前五劑每次給藥前檢查Hgb和血小板計數，數值不穩定時則延長監測時間。其後請定期監測Hgb和血小板計數。在決定劑量調整是否合適時，考慮評估個別病人的效益風險[參見警語及注意事項(5.1.1、5.1.2)]。

若出現以下任何情況，請將治療延後3週：

- Hgb較前一劑量升高 >2.0 克/分升，且高於ULN。
- Hgb相較於基礎期升高 >4.0 克/分升。
- Hgb升高 >2.0 克/分升，且高於ULN。
- 血小板計數減少至 $<50,000/\text{mm}^3$ ($<50.0 \times 10^9/\text{L}$)。



對 持續>9週的延後治療，則以0.3毫克/公斤劑量重新開始治療。

3.2 調製方式

3.2.1 調 及給藥(套組類型)

WINREVAIR OD適合在醫療照護專業人員的指導下使用。在認為適當的情況下，並且當病人和照護者接受醫師關於如何調製、製備、測量和注射WINREVAIR OD的訓練和追蹤後，則病人和照護者可以使用WINREVAIR OD。

考慮在後續回診時確認病人或照護者可以正確製備和使用WINREVAIR OD：

- 如果劑量變更或病人需要不同的套組
- 如果病人發生紅血球增生症[參見警語及注意事項(5.1.1)]。

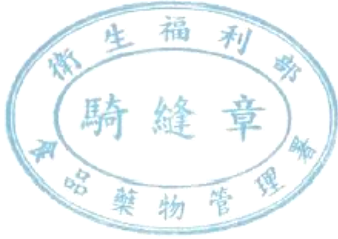
有關正確製備和給予WINREVAIR OD的詳細說明，請參閱使用說明(IFU)。

選擇合適的產品套組

如果病人的體重需要使用兩個45毫克小瓶或兩個60毫克小瓶凍晶產品，則應使用2小瓶套組，而不是兩個單獨的1小瓶套組。一組2小瓶套組包含結合兩小瓶內容物的說明，有助於測量正確的劑量並消除多次注射的需要[13 包裝及儲存(13.1)]。

調製說明

- 從冰箱中取出注射套組並等待15分鐘，讓預充式注射器和藥品回溫至室溫，然後再進行製備。
- 檢查小瓶以確保藥品尚未過期。粉末應為白色至灰白色，可能看起來像完整的蛋糕或碎裂的蛋糕。
- 取下盛裝WINREVAIR OD凍晶乾粉之小瓶的蓋子，並用酒精棉片擦拭橡膠塞。
- 將小瓶轉接器裝在小瓶上。
- 目視檢查預充式注射器是否有任何損壞或滲漏以及內部的無菌水，以確保沒有可見的顆粒。
- 取下預充式注射器的蓋子，然後將注射器裝在小瓶轉接器上。
- 將安裝好之注射器中的所有無菌水注入裝有凍晶乾粉的小瓶中。如此將提供最終濃度50毫克/毫升。
- 輕輕旋轉小瓶以調製藥品。請勿搖晃或劇烈攪拌。
- 將小瓶靜置3分鐘以便讓氣泡消失。
- 目視檢查調製後的溶液。妥善混合後，WINREVAIR OD應是透明至乳白色，無色至微黃褐色，並且沒有結塊或粉末。
- 從小瓶轉接器上轉開取下注射器，並將空注射器棄置於尖銳廢棄物容器中。
- 若處方使用2小瓶劑量，請重複本節中的步驟來製備第二小瓶。
- 盡快使用調製好的溶液，而不得晚於調製後4小時。



注射器準備

- 使用酒精棉片擦拭小瓶轉接器。
- 從包裝中取出給藥注射器並將注射器裝在小瓶轉接器上。
- 將注射器和小瓶倒置，根據病人體重抽取適當的注射量。
 - 如果劑量需要使用兩個小瓶，則抽取第一個小瓶的全部內容物，然後慢慢將全部內容物轉移到第二個小瓶中。
 - 將注射器和小瓶倒置並抽取所需的藥品量。
- 如有必要，推動柱塞以排除注射器中過多的藥品或空氣。
- 從小瓶上取下注射器並裝上針頭。

給藥說明

WINREVAIR OD適用於皮下注射。

- 從腹部（距離肚臍至少2英吋）、大腿上部或上臂選擇注射部位，然後用酒精棉片擦拭注射部位。每次注射時都要選擇一個沒有疤痕、壓痛或瘀傷的新部位。相鄰的兩次注射不應使用相同的部位。
 - 由病人或照護者進行給藥時，僅選用腹部和大腿上部的注射部位（參見IFU）。
- 進行皮下注射。
- 將空注射器棄置於尖銳廢棄物容器中。請勿重複使用注射器。

3.2.2 調製及給藥(小瓶劑量)

WINREVAIR OD凍晶乾粉應由醫療照護專業人員製備和給予。下方提供了逐步製備與給藥說明。

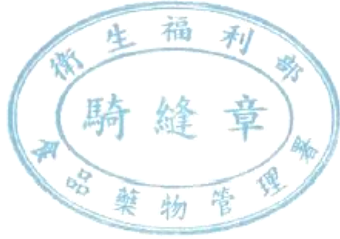
調製說明

- 從冰箱中取出小瓶並等待15分鐘，讓藥品回溫至室溫，然後再進行製備。
- 檢查小瓶以確保藥品尚未過期。粉末應為白色至灰白色，可能看起來像完整的蛋糕或碎裂的蛋糕。
- 取下盛裝WINREVAIR OD凍晶乾粉之小瓶的蓋子，並用酒精棉片擦拭橡膠塞。
- 使用無菌水調製小瓶中的內容物：
 - 對於每瓶WINREVAIR OD 45毫克，注入1.0毫升無菌水
 - 對於每瓶WINREVAIR OD 60毫克，注入1.3毫升無菌水

如此將提供最終濃度50毫克/毫升。

- 輕輕旋轉小瓶以調製藥品。請勿搖晃或劇烈攪拌。
- 將小瓶靜置3分鐘以便讓氣泡消失。
- 目視檢查調製後的溶液。妥善混合後，WINREVAIR OD應是透明至乳白色，無色至微黃褐色，並且沒有結塊或粉末。
- 若處方使用2小瓶劑量，請重複本節中的步驟來製備第二小瓶。
- 盡快使用調製好的溶液，而不得晚於調製後4小時。

給藥說明



- 取決於注射量，從一或兩個小瓶中抽取適當劑量的WINREVAIR OD。
- 從腹部（距離肚臍至少2英吋）、大腿上部或上臂選擇注射部位，然後用酒精棉片擦拭注射部位。每次注射時，請選擇一個沒有疤痕、壓痛或瘀傷的新部位。相鄰的兩次注射不應使用相同的部位。
- 進行皮下注射。
- 將空注射器棄置於尖銳廢棄物容器中。請勿重複使用注射器。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 兒童病人

尚未針對未滿18歲之病人確立WINREVAIR OD的安全性和療效。

3.3.2 老年病人

無需根據年齡調整WINREVAIR OD劑量[參見6.特殊族群注意事項 (6.5) 和藥物動力學特性 (11)]。

3.3.3 腎功能不全

無需根據腎功能不全調整WINREVAIR OD劑量。尚未針對患有嚴重腎功能不全 (eGFR<30毫升/分鐘/1.73米²) 的PAH病人研究Sotatercept[參見6.特殊族群注意事項 (6.7) 和藥物動力學特性 (11)]。

3.3.4 肝功能不全

尚未針對患有肝功能不全 (Child-Pugh分級A至C) 之病人研究WINREVAIR OD的使用。不預期肝功能不全會影響sotatercept代謝，因為sotatercept代謝是透過細胞分解代謝進行[參見6.特殊族群注意事項 (6.6) 和藥物動力學特性 (11)]。

4 禁忌

無。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

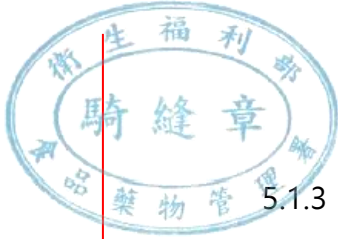
5.1.1 紅血球增生症

在使用WINREVAIR OD治療期間曾觀察到病人的Hgb升高。嚴重的紅血球增生症可能會增加血栓栓塞事件或血液高度黏稠症候群的風險。請在前五劑每次給藥前監測Hgb，數值不穩定時則延長監測時間，並於其後定期監測以判斷是否需要調整劑量[參見特殊族群用法用量 (3.3.1) 和臨床重要副作用/不良反應 (8.1)]。

5.1.2 嚴重血小板低下

在一些使用WINREVAIR OD的病人中觀察到血小板計數減少，並觀察到嚴重的血小板低下 (血小板計數<50,000/mm³ [$<50.0 \times 10^9/L$])。在同時接受prostacyclin輸注的病人中，血小板低下發生的頻率更高。

如果血小板計數低於<50,000/mm³ ($<50 \times 10^9/L$)，請勿開始治療[參見用法及用量(3.1.1)]。



請在前五劑每次給藥前監測血小板計數，數值不穩定時則延長監測時間，並於其後定期監測血小板計數，以判斷是否需要調整劑量[參見特殊族群用法用量 (3.3.1) 和臨床重要副作用/不良反應 (8.1)]。

5.1.3 嚴重出血

在臨床研究中，有報告稱，服用WINREVAIR OD的病人中有4%出現嚴重出血事件（如胃腸出血、顱內出血），而服用安慰劑的病人中有1%出現嚴重出血事件。出現嚴重出血事件的病人更有可能正在接受前列腺素背景治療和/或抗血栓治療，或者擁有低血小板計數。請告知病人有關出血的症狀和跡象。根據情況評估並治療出血。如果病人正出現嚴重出血事件，不要給予WINREVAIR OD [請參閱警語及注意事項 (5.1.2)，臨床重要副作用/不良反應 (8.1)]。

5.1.4 胚胎-胎兒毒性

根據動物生殖研究的發現，給予孕婦WINREVAIR OD可能會對胎兒造成傷害。請告知孕婦對胎兒的潛在風險。請建議有生育能力的女性在WINREVAIR OD治療期間與最後一劑後至少4個月內使用有效的避孕方法[參見特殊族群注意事項 (6.1、6.3)]。

5.1.5 生育能力受損

根據動物研究的發現，WINREVAIR OD可能會損害女性和男性的生育能力。請告知病人對生育的潛在影響[參見特殊族群注意事項 (6.3) 和臨床前安全性資料 (10.3)]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

並無孕婦使用WINREVAIR OD的可用資料可說明與藥物相關的重大出生缺陷和流產風險。然而，根據動物胚胎-胎兒毒性試驗（參見動物資料），給予孕婦WINREVAIR OD可能會導致著床後流產或胎兒傷害。請告知孕婦對胎兒的潛在風險。

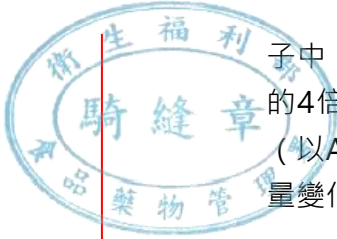
目前並不確知本品之適用族群發生重大出生缺陷和流產的背景風險。懷孕中的不良結果其發生無關於母親的健康狀況或是否使用藥物。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷和流產的估計背景風險分別為2%-4%與15%-20%（參見臨床考量事項）。

臨床考量事項

患有PAH的孕婦面臨心臟衰竭、早產以及孕產婦和胎兒死亡的風險。

動物資料

在胚胎-胎兒發育毒性試驗中，懷孕動物在器官形成期間皮下注射sotatercept。在懷孕第6天和第13天以5、15或50毫克/公斤的劑量給予大鼠sotatercept，在懷孕第7天和14天以0.5、1.5或5毫克/公斤的劑量給予兔子sotatercept。對這兩個物種的影響包括活胎數和胎兒體重的減少、骨化的延遲以及吸收和著床後流產的增加。在大鼠和兔



子中，在暴露量（依據曲線下面積（AUC））分別約為最大建議人體劑量（MRHD）的4倍和0.6倍時觀察到這些效應。僅在大鼠中，在MRHD暴露量為人類暴露量15倍（以AUC推估）的情況下，才會出現骨骼變化（多餘肋骨數量增加以及胸椎或腰椎數量變化）。

在一項大鼠產前和產後發育試驗中，在懷孕第6天和第13天皮下注射sotatercept，劑量為1.5和5毫克/公斤；或在哺乳期第1、8和15天以1.5、5或10毫克/公斤的劑量注射。在懷孕期間使用估計暴露量高達MRHD 2倍的劑量時，母鼠所產第一代（F1）幼鼠沒有發生不良反應。在哺乳期間給藥的母鼠所產之F1幼鼠中，於估計暴露量（以AUC推估） \geq 2倍MRHD時，幼鼠體重下降與性成熟延遲相關。

6.2 哺乳

風險摘要

目前沒有關於母乳中是否會出現sotatercept、對母乳哺育之嬰兒的影響或對產生乳汁影響的資料。由於尚不清楚sotatercept是否會分泌到母乳中，因此哺乳期母親應避免使用sotatercept。

6.3 有生育能力的女性與男性

驗孕

建議在開始治療之前對有生育能力的女性進行驗孕。

避孕

女性

有生育能力的女性在使用WINREVAIR OD治療期間，以及最後一劑後至少4個月內（如果中止治療）應使用有效的避孕措施[參見特殊族群注意事項（6.1）和臨床前安全性資料（10.3）]。

不孕

根據動物研究的發現，sotatercept可能會損害女性和男性的生育力[參見臨床前安全性資料（10.3）]。在經過13週後，對雄性大鼠的有害組織變化雖為不可逆的，但對生育能力的不利影響是可逆的。

6.4 小兒

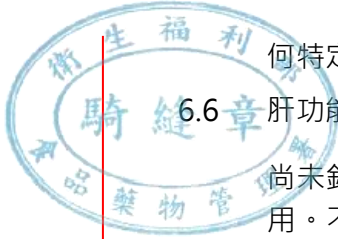
尚未針對未滿18歲之病人確立WINREVAIR OD的安全性和療效。

6.5 老年人

無需根據年齡調整WINREVAIR OD劑量。共有81名 \geq 65歲的病人參加了針對PAH的臨床試驗，其中52名（16%）接受了WINREVAIR OD治療。

在 $<$ 65歲和 \geq 65歲子群組之間並未觀察到WINREVAIR OD療效的整體差異。

除了出血事件（一組臨床關注不良事件的總稱）以外， $<$ 65歲和 \geq 65歲子群組之間的安全性沒有差異。出血事件在較年長的WINREVAIR OD子群組中更常見；然而，對於任



何特定的出血事件，年齡子群組之間沒有明顯的不平衡。

6.6 肝功能不全

尚未針對患有肝功能不全 (Child-Pugh分級A至C) 之病人研究WINREVAIR OD的使用。不預期肝功能不全會影響sotatercept代謝，因為sotatercept代謝是透過細胞分解代謝進行[參見3.3特殊族群用法用量 (3.3.5) 和藥物動力學特性 (11)]。

6.7 腎功能不全

無需根據腎功能不全調整WINREVAIR OD劑量。尚未針對患有嚴重腎功能不全 (eGFR<30毫升/分鐘/1.73米²) 的PAH病人研究Sotatercept[參見3.3特殊族群用法用量 (3.3.4) 和藥物動力學特性 (11)]。

7 交互作用

尚未進行交互作用研究。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

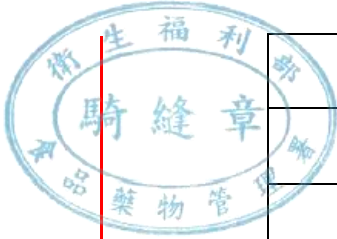
由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映臨床實務中所觀察到的發生率。

以下資料反映了樞紐性STELLAR試驗中WINREVAIR OD的暴露。病人 (n=323) 以1：1的比例隨機分配接受WINREVAIR OD或安慰劑併用背景標準照護 (SOC) 治療。病人透過皮下注射接受0.3毫克/公斤的起始劑量，然後增加為每3週一次0.7毫克/公斤的目標劑量，持續24週。完成24週的主要治療期後，病人繼續進入長期雙盲 (LTDB) 治療期，維持目前治療，直到所有病人完成主要治療期。安慰劑組和WINREVAIR OD組的持續治療時間中位數相似 (分別為229.5天和252.0天) [參見臨床試驗資料 (12)]。

表3歸納了直到所有病人完成主要24週試驗期時發生於STELLAR試驗中的不良反應。

表3：接受WINREVAIR OD (DBPC + LTDB) 的病人的不良反應*

不良反應	安慰劑 N=160	WINREVAIR OD N=163
頭痛	17.5%	24.5%
流鼻血	1.9%	22.1%
微血管擴張	4.4%	16.6%
腹瀉	10.0%	15.3%
頭暈	6.3%	14.7%
皮疹 [†]	4.4%	12.3%



血小板低下 [†]	3.1%	10.4%
血紅素升高 [‡]	0.6%	8.6%
血壓升高 [‡]	0.6%	4.3%
紅斑 [†]	0.6%	3.1%

* STELLAR的雙盲安慰劑對照期+長期雙盲期。

[†] MedDRA HLT

[‡] 首選複合術語 (PT) 或標準化MedDRA查詢 (SMQ) 。增加的血紅蛋白：血紅蛋白增加；血紅蛋白比容增加；多紅細胞症。血小板低下：細胞系血小板低下 (狹義) 。
血壓增高：高血壓 (廣義) 。

血紅素升高

大多數Hgb升高事件 (Hgb升高、紅血球增生症) 是不嚴重、輕微且可逆的，且與治療中止無關。有12.3%使用WINREVAIR OD的病人發生Hgb中度升高 (>2克/分升，高於ULN) 。未觀察到嚴重升高 (≥4克/分升，高於ULN) 。Hgb升高可以透過劑量延後、劑量減少或兩者併用來控制。

血小板低下

大多數血小板低下事件 (血小板低下和血小板計數減少) 是不嚴重的、輕微的、可逆的，並且與治療中止無關。有1.8%使用WINREVAIR OD的病人發生血小板計數嚴重減少 < 50,000/mm³ (< 50.0 x 10⁹/L) 。

微血管擴張

微血管擴張事件並不嚴重，而且嚴重程度不會隨著時間的推移而惡化。在所有接觸WINREVAIR OD的病人中，發病時間中位數為47.1週。WINREVAIR OD組中因微血管擴張而中止治療的比例為1%，而安慰劑組為0%。沒有發生與微血管擴張相關的嚴重出血事件。

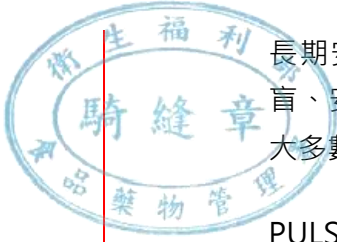
血壓升高

血壓升高事件 (高血壓、舒張壓升高、血壓升高) 並不嚴重，沒有通報嚴重事件。在使用WINREVAIR OD的病人中，24週時平均收縮壓相較於基礎期增加2.2 mmHg，舒張壓增加4.9 mmHg。在使用安慰劑的病人中，平均收縮壓相較於基礎期的變化為-1.6 mmHg，舒張壓相較於基礎期的變化為-0.6 mmHg。

治療中止

WINREVAIR OD組因不良反應而中止治療的整體發生率為4%，安慰劑組為7%。導致治療中止的不良反應當中，沒有特定不良事件的發生頻率超過1%及在WINREVAIR OD組中更常見。

長期安全性資料



長期安全性資料可從第2期臨床試驗 (PULSAR) 中取得，該試驗包含為期24週的雙盲、安慰劑對照治療期，接著是為期30個月的開放性延伸期 (n=104)。這些病人中大多數接著繼續進行長期追蹤試驗。

PULSAR和長期追蹤試驗中WINREVAIR OD的平均暴露持續時間為151週，最長暴露時間為218週。安全性概況大致上與樞紐性STELLAR試驗中觀察到的相似。然而，在PULSAR的雙盲、安慰劑對照治療期間並未觀察到微血管擴張。首次通報微血管擴張是在開放性延伸期中，於試驗完成時有27%的病人發生微血管擴張，發病時間中位數為106週。

9 過量

在健康自願參加者中，以1毫克/公斤劑量使用WINREVAIR OD曾導致與高血壓相關的Hgb升高；兩者均透過靜脈切開術得到改善。如果用藥過量，請密切監測血紅素和血壓的升高，並視情況提供支持性照護。WINREVAIR OD不會在血液透析期間由透析移除。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

10.1.1 治療類別

WINREVAIR OD (sotatercept) 是一種活化素訊息傳遞抑制劑。

10.1.2 作用機轉

Sotatercept是一種重組ActRIIA-Fc融合蛋白，是一種活化素訊息傳遞抑制劑，可與activin A和其他TGF- β superfamily ligands結合。因此，sotatercept藉由改善促增生（由ActRIIA/Smad2/3介導）和抗增生（由BMPRII/Smad1/5/8介導）訊號之間的平衡，從而調節血管增生。在PAH大鼠模型中，sotatercept類似物可降低發炎並抑制患病脈管系統中內皮細胞和平滑肌細胞的增生。這些細胞變化與血管壁變薄、右心室重塑的部分逆轉、血流動力學改善有關。

10.2 藥效藥理特性

一項第2期臨床試驗評估了PAH病人接受sotatercept治療24週後的肺血管阻力 (PVR)。與安慰劑組相比，sotatercept 0.7毫克/公斤和0.3毫克/公斤組的PVR相較於基礎期的下降顯著較大。安慰劑調整後相較於基礎期的最小平方 (LS) 平均值差異，sotatercept 0.7毫克/公斤組為 $-269.4 \text{ dynes} \cdot \text{sec} / \text{cm}^5$ (95% 信賴區間 [CI] : $-365.8, -173.0$)，而sotatercept 0.3毫克/公斤組為 $-151.1 \text{ dynes} \cdot \text{sec} / \text{cm}^5$ (95% CI : $-249.6, -52.6$)。在STELLAR中，與安慰劑組相比，sotatercept 0.7毫克/公斤組相較於基礎期的PVR下降也顯著更大[參見臨床試驗資料 (12)]。

10.2.1 免疫原性

觀察到的抗藥抗體發生率極為倚賴分析方法的敏感度與特異性。測定方法的差異阻礙了將下述試驗中的抗藥物抗體的發生率，與其他試驗中的抗藥物抗體的發生率進行有意義的比較，包括WINREVAIR OD或其他sotatercept產品的試驗。



在樞紐性試驗 (STELLAR) 的 24 週治療期間， 44/163 (27%) 名接受 sotatercept 治療的病人產生了抗 sotatercept 抗體。在這 44 名病人中， 12 名病人 (27%) 針對 sotatercept 的中和抗體檢測呈陽性。抗 sotatercept 抗體通常具有低效價，中位數效價為 30 (範圍 < 20 至 640) 。

在 24 週的治療期間，沒有發現抗 sotatercept 抗體對 sotatercept 的藥物動力學、藥效學、安全性或有效性的臨床影響。

10.3 臨床前安全性資料

尚未對 sotatercept 進行致癌性試驗或致突變性試驗。

在雌性大鼠的生育力和早期胚胎發育試驗中，從交配前 2 週開始直至懷孕第 7 天，每週一次皮下注射 sotatercept，劑量為 5、15 和 50 毫克/公斤。劑量 ≥ 15 mg/公斤 (以 AUC 推估為 MRHD 的 ≥ 9 倍) 時，懷孕率降低，著床前和著床後流產增加，活產仔數減少。僅在劑量為 50 毫克/公斤時，動情週期持續時間增加 (以 AUC 推估為 MRHD 的 21 倍) 。

在一項雄性大鼠的生育力試驗中，sotatercept 每週一次皮下注射，劑量為 0.3、3 和 30 毫克/公斤，持續 13 週 (交配前 10 週開始) 。在 13 週的恢復期後對部分動物進行了檢查。當劑量 ≥ 0.3 毫克/公斤 (以 AUC 推估為 MRHD 的 0.5 倍) 時，腎輸出小管、睪丸和附睪出現不可逆的組織學變化。在當劑量為 30 mg/公斤 (以 AUC 推估為 MRHD 的 20 倍) 時，生育力發生可逆性下降。

11 藥物動力學特性

在 PAH 病人中，0.7 毫克/公斤 Q3W 劑量下的幾何平均值 (%CV) 穩定狀態 AUC 和穩定狀態峰值濃度 (C_{max}) 分別為 171.3 mcg \times d/mL (34.2%) 和 9.7 mcg/mL (30%CV) 。

Sotatercept AUC 和 C_{max} 隨劑量成比例增加。Q3W 多次給藥後約 15 週後達到穩定狀態。Sotatercept AUC 的累積比率約為 2.2 。

吸收

SC 製劑的絕對生物利用度約為 66%。停經後婦女多次 (每 4 週 0.1 毫克/公斤) SC 給藥後，最大 sotatercept 濃度在達到最高藥物濃度 (T_{max}) 約 7 天 (範圍為 2 至 8 天) 的中位數時間達到。

分布

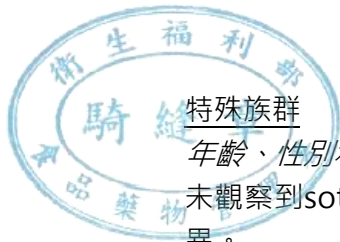
Sotatercept 的中心分佈容積 (%CV) 約為 3.6 公升 (24.7%) 。周邊分佈容積 (%CV) 約為 1.7 公升 (73.3%) 。

代謝

Sotatercept 是透過一般蛋白質降解過程進行分解代謝。

排除

Sotatercept 清除率約 0.18 公升/天。幾何平均值終末半衰期 (%CV) 約為 21 天 (33.8%) 。



特殊族群

年齡、性別和種族

未觀察到sotatercept藥物動力學 (PK) 因年齡 (18至81歲)、性別或種族而有臨床顯著差異。

體重

Sotatercept的清除率 (CL) 和中心分佈容積 (Vc) 隨著體重的增加而增加。無論體重如何，建議的以體重為準給藥療程都會導致一致的sotatercept暴露。

腎功能不全

輕度至中度腎功能不全 (eGFR 範圍為 30 至 89 毫升/分鐘/1.73 米²) 的 PAH 病人中，Sotatercept PK 與腎功能正常病人 (eGFR \geq 90 毫升/分鐘/1.73 米²) 相當。此外，sotatercept PK 在非 PAH 末期腎病變 (ESKD) 病人和腎功能正常病人之間相當。WINREVAIR OD 不會在血液透析期間由透析移除。對於腎功能不全的病人，不建議調整劑量。尚未針對患有嚴重腎功能不全的 PAH 病人研究 sotatercept (eGFR < 30 毫升/分鐘/1.73 米²)。

肝功能不全

不預期肝功能不全 (根據 Child-Pugh 分級確定) 會影響 sotatercept 代謝，因為 sotatercept 代謝是透過細胞分解代謝進行。尚未針對患有肝功能不全的 PAH 病人 (Child-Pugh 分級 A 至 C) 研究 sotatercept。

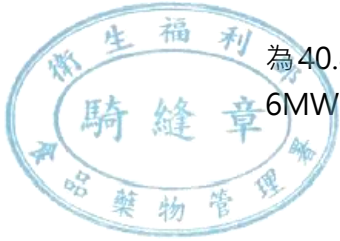
12 臨床試驗資料

12.1 肺動脈高壓成人受試者

STELLAR 試驗中評估了 WINREVAIR OD 在成人 PAH 病人中的療效。STELLAR 是一項全球、雙盲、安慰劑對照、多中心、平行分組臨床試驗，當中有 323 名 PAH 病人 (WHO 第 1 組 FC II 或 III) 以 1 : 1 隨機分配至 WINREVAIR OD (目標劑量 0.7 毫克/公斤) (n=163) 或安慰劑 (n=160)，接受每 3 週一次的皮下注射。

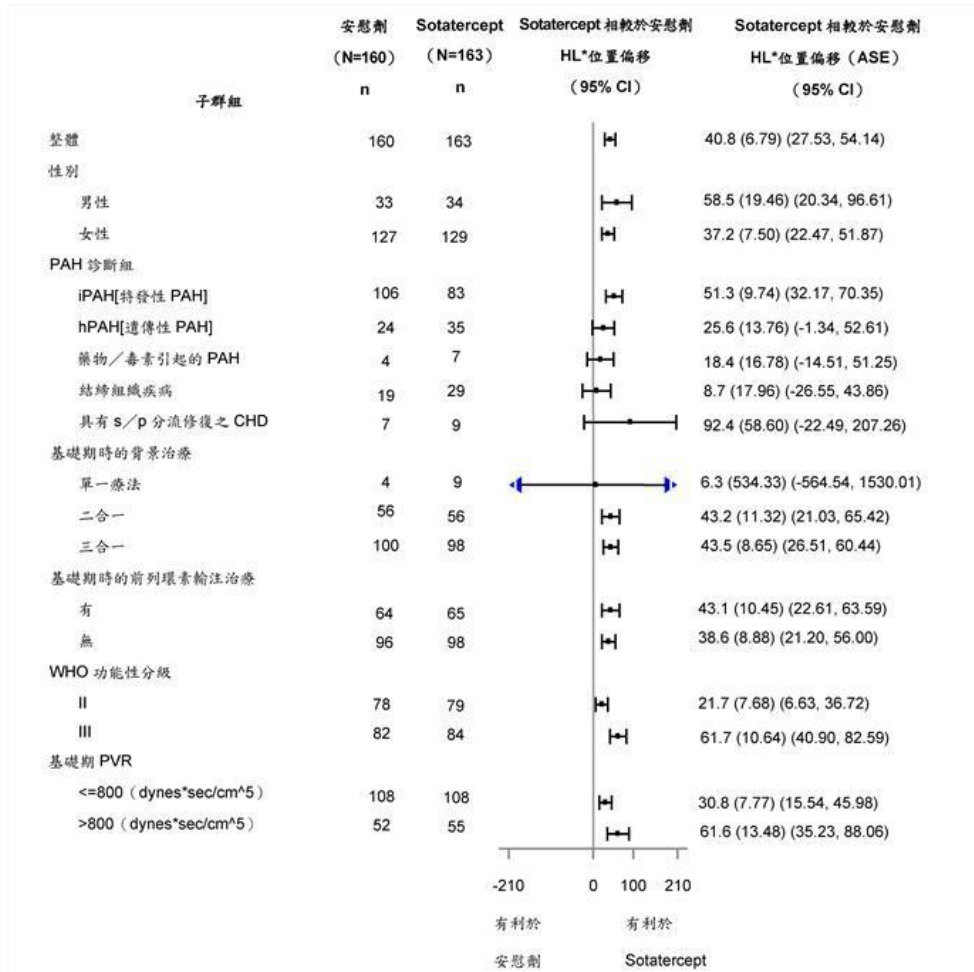
WINREVAIR OD 組和安慰劑組之間的人口統計資料和基礎期臨床特徵大致上相當。本試驗的受試者為年齡中位數 48.0 歲的成人 (範圍：18 至 82 歲)；體重中位數 68 公斤 (範圍：38.0 至 141.3 公斤)；89.2% 的受試者是白人，79.3% 非西班牙裔或拉丁裔；79.3% 為女性。最常見的 PAH 原因是特發性 PAH (n=189; 58.5%)、遺傳性 PAH (n=59; 18.3%) 和與結締組織疾病 (CTD) 相關的 PAH (n=48; 14.9%)。PAH 診斷到篩選的平均時間為 8.76 年。大多數受試者正在接受三合一 (61.3%) 或二合一 (34.7%) 背景 PAH 治療，超過三分之一 (39.9%) 正在接受前列環素輸注。WHO FC II (48.6%) 和 WHO FC III (51.4%) 兩組的受試者比例相似。STELLAR 試驗排除了經診斷患有人類免疫缺乏病毒 (HIV) 相關 PAH、門脈高壓相關 PAH、血吸蟲病相關 PAH 和肺靜脈閉塞性疾病的病人。

主要療效評估指標是第 24 週時，6 分鐘步行距離 (6MWD) 相較於基礎期的變化。在 WINREVAIR OD 治療組中，第 24 週時安慰劑調整後 6MWD 相較於基礎期變化的中位數



為40.8公尺 (95% CI : 27.5, 54.1 ; p <0.001) 。在第24週時，安慰劑調整後的6MWD中位數變化也進行了子群組評估 (見圖1) 。

圖1：第24週時子群組中6分鐘步行距離 (公尺) 相較於基礎期的變化



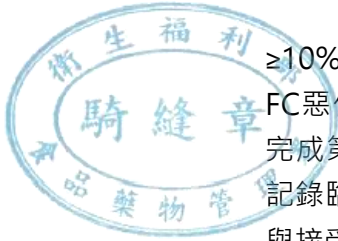
CHD = 先天性心臟病

* Hodges-Lehmann位置從安慰劑估計值的偏移 (所有配對差異的中位數) 。 ASE = 漸近標準差

第24週時，死亡受試者的6MWD自基礎期的變化被指定為至-2000公尺的值，以獲得最差等級。

對於因非致命性臨床惡化事件而遺失資料的受試者，第24週時6MWD相較於基礎期的變化被估算為-1000公尺，以獲得下一個最差等級。

臨床改善是一個預先定義的評估指標，以相對於基礎期在第24週時符合以下所有三個標準的病人比例來衡量：6MWD改善 (增加≥30公尺) ， N端B型利鈉肽原 (NT-proBNP) 改善 (NT-proBNP減少≥30%或維持 / 達到NT-proBNP濃度<300奈克/公升) ， 以及改善WHO FC或維持WHO FC II 。 疾病惡化是透過死亡時間或首次出現臨床惡化事件的時間來衡量。臨床惡化事件包括與肺部和 / 或心臟移植惡化相關的事件清單、需要使用核准的背景PAH治療開始救援療法或需要將輸注前列環素的劑量增加

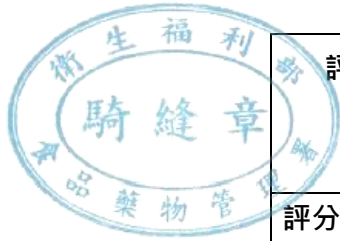


≥10%、需要心房中膈造口術、因PAH惡化而住院 (≥24小時) 或PAH惡化 (WHO FC惡化及6MWD下降≥15%、這兩個事件同時或不同時間發生)。直到最後一名病人完成第24週的回診 (資料收集至資料截止日期；暴露持續時間中位數為33.6週) 才記錄臨床惡化事件和死亡。

與接受安慰劑治療的病人相比，接受WINREVAIR OD治療的病人經歷了統計上顯著的臨床改善、WHO FC的改善和延後疾病惡化，包括死亡和住院風險降低 (見表4、表5和圖2)。

表4：STELLAR的次要療效結果

評估指標	安慰劑 (N=160)	WINREVAIR OD (N=163)	95% CI	p值
第24週時相較於基礎期達到多組成改善* (MCI) 的病人比例 · n (%)	16 (10.1)	63 (38.9) [†]	不適用	<.001 [†]
第24週時相較於基礎期的PVR變化 (ASE) (dynes*sec/cm ⁵)	不適用	-234.6 (27.5) [§]	(-288.4, -180.8)	<.001 [¶]
第24週時NT-proBNP濃度相較於基礎期的變化 (ASE) (皮克/毫升)	不適用	-441.6 (67.3) [#]	(-573.5, -309.6)	<.001 [¶]
第24週時FC分級相較於基礎期改善的病人比例 · n (%)	22 (13.8)	48 (29.4) [†]	不適用	<.001 [†]
死亡時間或惡化事件首次發生的時間 ^p · n (%)	42 (26.3)	9 (5.5)	0.163 (0.076, 0.347) ^β	<.001 ^à
第24週時相較於基礎期維持或達到低風險	29 (18.2)	64 (39.5)	不適用	<.001 [†]



評估指標	安慰劑 (N=160)	WINREVAIR OD (N=163)	95% CI	p值
評分 ^è 的病人比例 · n (%)				
第24週時 PAH-SYMPACT 物理影響領域 評分 [®] δ相較於 基礎期的變化 (ASE)	不適用	-0.26 (0.115) ^ø	(-0.490, -0.040)	0.010 ^{††}
第24週時 PAH-SYMPACT 心肺症狀領域 評分 [®] δ相較於 基礎期的變化 (ASE)	不適用	-0.13 (0.062) ^ø	(-0.256, -0.014)	0.028 ^{††}
第24週時 PAH-SYMPACT 認知 / 情緒影 響領域得分 [®] δ 相較於基礎期 的變化 (ASE)	不適用	-0.16 (0.123) ^ø	(-0.399, 0.084)	0.156 ^{††}

ASE= 漸近標準差。

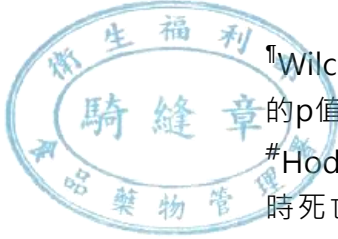
註：無論何時使用分層隨機分配因子，分層隨機分配因子都是基礎期WHO FC（第II或III級）和背景PAH治療（單一療法 / 二合一或三合一療法）。

*如果相對於基礎期而言，在第24週時發生以下所有情況，則病人滿足MCI：6MWD改善（增加≥30 m），NT-proBNP改善（減少≥30%或維持 / 達到NT-proBNP<300皮克/毫升），以及WHO FC改善或維持WHO FC II。

[†]第24週非因COVID-19導致的缺失結果被視為無反應者。由於COVID-19而錯過評估的受試者已從分母中刪除。

[‡]與安慰劑的比較採用隨機分配因子分層的Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）方法。

[§]Hodges-Lehmann位置從安慰劑估計值的偏移（所有配對差異的中位數）。第24週時死亡受試者的PVR相較於基礎期的變化被指定為20000，以獲得最差等級。對於因非致命性臨床惡化事件而遺失資料的受試者，第24週時PVR相較於基礎期的變化被估算為15000，以獲得下一個最差等級。



¹Wilcoxon p值是指使用來自以隨機分配因子做為分層的對齊等級分層Wilcoxon檢定的p值。

[#]Hodges-Lehmann位置從安慰劑估計值的偏移（所有配對差異的中位數）。第24週時死亡受試者的NT-proBNP相較於基礎期的變化被指定為200000，以獲得最差等級。對於因非致命性臨床惡化事件而遺失資料的受試者，第24週時NT-proBNP相較於基礎期的變化被估算為150000，以獲得下一個最差等級。

^P死亡時間或首次發生以下任何臨床惡化事件的時間：a) 肺部和 / 或心臟移植的惡化相關事件清單，b) 需要使用經核准的背景PAH治療開始救援療法，或需要將輸注前列環素的劑量增加10%以上，c) 需要心房中膈造口術，d) 因PAH惡化而住院（≥24小時），e) 與基礎期數值相比，任何時間發生的以下兩個事件（即使它們開始於不同時間）定義的PAH惡化：WHO FC惡化且6MWD下降≥15%，經間隔至少4小時但不超過1週的2次檢測證實。

^β風險比（WINREVAIR OD / 安慰劑）源自Cox比例風險模型，治療組做為依照隨機分配因子分層的共變數。

^à以隨機分配因子分層與安慰劑進行對數等級檢定比較。

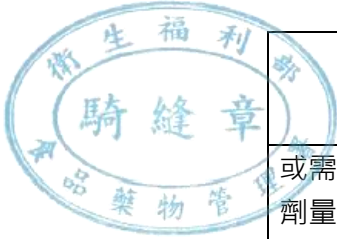
^è使用法語風險評分計算器

^ø肺動脈高壓—症狀和影響

^øHodges-Lehmann位置從安慰劑估計值的偏移（所有配對差異的中位數）。第24週時死亡受試者的SYMPACT評分相較於基礎期的變化被指定為200，以獲得最差等級。對於因非致命性臨床惡化事件而遺失資料的受試者，第24週時SYMPACT評分相較於基礎期的變化被估算為150，以獲得下一個最差等級。

表5：死亡或臨床惡化事件

	安慰劑 (N=160)	WINREVAIR OD (N=163)
經歷死亡或至少一次臨床惡化事件的受試者總數 · n (%)	42 (26.3)	9 (5.5)
死亡或首次發生臨床惡化事件的評估* · n (%)		
死亡	6 (3.8)	2 (1.2)
肺和 / 或心臟移植的惡化相關事件清單	1 (0.6)	1 (0.6)
需要使用經核准的PAH療法開始救援療法 ·	17 (10.6)	2 (1.2)

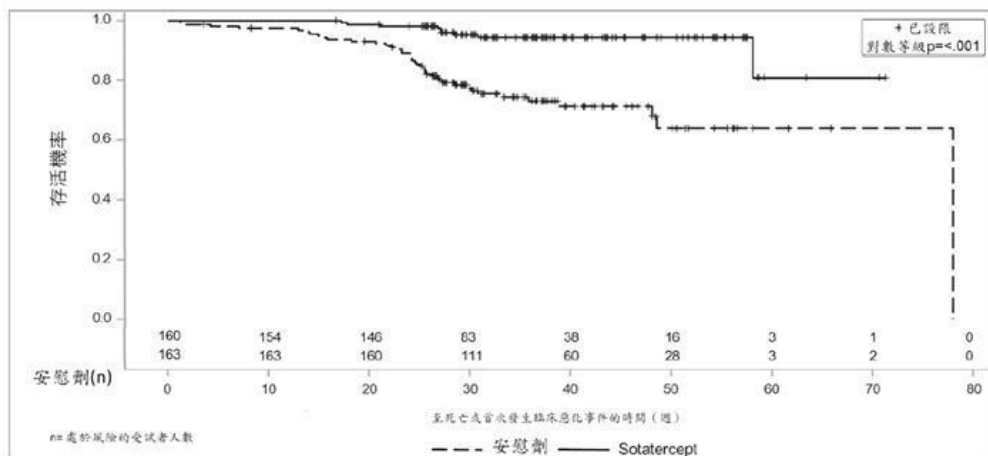


	安慰劑 (N=160)	WINREVAIR OD (N=163)
或需要將輸注前列環素的劑量增加10%以上		
需要心房中膈造口術	0 (0.0)	0 (0.0)
PAH特定住院 (≥24小時)	7 (4.4)	0 (0.0)
PAH惡化 [†]	15 (9.4)	4 (2.5)

* 受試者可以針對其第一次臨床惡化事件記錄多次評估。有3名安慰劑組的受試者和0名sotatercept組的受試者，針對首次臨床惡化事件記錄了多次評估。

[†] PAH治療惡化的定義是與基礎期數值相比，以下兩個事件在任何時間發生，即使它們開始的時間不同：(a) WHO功能分級惡化 (II至III、III至IV、II至IV等) ； (b) 6MWD降低≥15% (由兩次6MWT確認，間隔至少4小時但不超過1週) 。
N = FAS族群中的受試者人數；n = 類別中的受試者人數。百分比計算方式為 (n / N) *100。

圖2：至死亡或首次發生臨床惡化事件的時間Kaplan-Meier圖



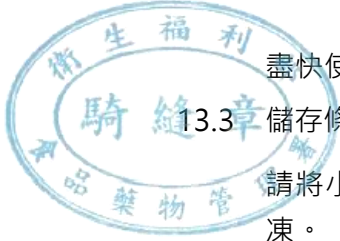
13 包裝及儲存

13.1 包裝

Sotatercept凍晶乾粉盛裝於附有溴化丁基橡膠塞的第I型玻璃小瓶，提供下列包裝：

- 45毫克 (1或2個小瓶套組)
- 60毫克 (1或2個小瓶套組)
- 45毫克 (僅含1個小瓶)
- 60毫克 (僅含1個小瓶)

13.2 效期



盡快使用調製好的溶液，而不得晚於調製後4小時。成品未開封之保存效期：3年。

13.3 儲存條件

請將小瓶以原外盒包裝，於2°C至8°C (36°F至46°F) 的冷藏環境避光儲存。請勿冷凍。

15 其他

版本

MSD- 000027270-TW-20250824

S-CCDS-MK7962-I-062024

製造廠：Patheon Italia S.P.A.

廠址：Viale G.B. Stucchi, 110-20900 Monza (MB), Italy

包裝廠：Merck Sharp & Dohme B.V.

廠址：Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, The Netherlands

注射用水製造廠：Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG.

廠址：Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany

藥商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市信義區信義路五段106號12樓

製造廠

主製造廠：Patheon Italia S.P.A.	Viale G.B. Stucchi, 110-20900 Monza (MB), Italy
二級包裝廠：Merck Sharp & Dohme B.V.	Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, The Netherlands
注射用水製造廠：Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG.	Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany
原料藥製造廠：AbbVie Bioresearch Center	100 Research Drive Worcester, MA 01605, USA

藥商

美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司	台北市信義區信義路五段106號12樓
--------------------	--------------------