

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xevudy 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține sotrovimab 500 mg în 8 ml (62,5 mg/ml).

Sotrovimab este un anticorp monoclonal (IgG1, kappa) produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

O soluție limpede, incoloră sau galbenă până la brun, fără particule vizibile, cu un pH de aproximativ 6 și o osmolalitate de aproximativ 290 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xevudy este indicat pentru tratamentul adulților și adolescenților (cu vârsta de 12 ani și peste și cântărind cel puțin 40 kg) cu afecțiune cauzată de coronavirus 2019 (COVID-19) care nu necesită administrare suplimentară de oxigen și care sunt expuși unui risc crescut de progresie spre o formă severă de COVID-19 (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Xevudy trebuie administrat în unități medicale în care pacienții pot fi monitorizați în timpul administrării și pentru cel puțin o oră după administrare (vezi pct. 4.4).

Se recomandă ca Xevudy să fie administrat în decurs de 5 zile de la debutul simptomelor de COVID-19 (vezi pct. 5.1).

Doze

Adulți și adolescenți (de la vârsta de 12 ani și 40 kg greutate corporală)

Doza recomandată este de o singură perfuzie intravenoasă de 500 mg administrată după diluare (vezi pct. 4.4 și 6.6).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Xevudy la copiii cu vârsta sub 12 ani sau cu o greutate mai mică de 40 kg nu au fost încă stabilite (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Acest medicament trebuie diluat înainte de administrare.

Odată diluată se recomandă ca soluția să fie administrată în decurs de 30 de minute prin intermediul unui filtru în linie de 0,2 μm.

Xevudy nu trebuie administrat sub formă de injectare prin bolus intravenos.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții de hipersensibilitate incluzând anafilaxie

La administrarea sotrovimabului au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie (vezi pct. 4.8). Dacă apar semne sau simptome ale unei reacții de hipersensibilitate semnificative din punct de vedere clinic sau ale unei reacții anafilactice, administrarea trebuie oprită imediat și trebuie administrate tratamentul adecvat și/sau măsurile de susținere a funcțiilor vitale.

Reacții asociate perfuziei

Reacțiile asociate perfuziei (RAP) au fost observate la administrarea intravenoasă de anticorpi monoclonali (vezi pct. 4.8). Aceste reacții pot fi severe sau pot pune viața în pericol. Dacă apare o RAP, administrarea perfuziei poate fi întreruptă, încetinită sau oprită.

Rezistența antivirală

Nu este cunoscută relevanța clinică a scăderii neutralizării *in vitro* observate față de Omicron BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.3, BA.4 și BA.5 (vezi pct. 5.1).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Sotrovimab nu este excretat renal sau metabolizat de către enzimele citocromului P450 (CYP); prin urmare, interacțiunile cu medicamente care sunt excretate renal sau care sunt substraturi, inductori sau inhibitori ai enzimelor CYP sunt puțin probabile.

Interacțiuni farmacodinamice

Studiile farmacodinamice *in vitro* nu au arătat niciun antagonism între sotrovimab și remdesivir sau bamlanivimab.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date în ceea ce privește utilizarea sotrovimab la femeile gravide. Studiile efectuate la animale nu au fost evaluate în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Într-un studiu de legare privind reactivitatea încrucișată utilizând o matrice de proteine îmbogățită pentru proteinele embriofetale umane, nu a fost detectată nicio legare în afara țintei. Deoarece sotrovimab este o imunoglobulină umană G (IgG), are potențialul de a traversa placenta de la mamă la fătul în curs de dezvoltare. Potențialul beneficiu al tratamentului sau riscul de transfer placentar al sotrovimabului către fătul în curs de dezvoltare nu este cunoscut.

Sotrovimab trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul așteptat pentru mamă justifică potențialul risc pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sotrovimab se excretă în laptele uman sau se absoarbe sistemic după administrare. Administrarea de sotrovimab în timpul alăptării poate fi luată în considerare atunci când este indicat din punct de vedere clinic.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele sotrovimabului asupra fertilității la bărbați sau la femei. Efectele asupra fertilității la mascul și la femelă nu au fost evaluate în studiile efectuate la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Xevudy nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța dozei de 500 mg sotrovimab a fost evaluată la 1049 de pacienți cu COVID-19 nespitalizați, într-un studiu randomizat, controlat cu placebo (COMET-ICE) (vezi pct. 5.1).

Cele mai frecvente reacții adverse au fost reacțiile de hipersensibilitate (2%) și reacțiile legate de administrarea perfuziei (1%). Cea mai gravă reacție adversă a fost anafilaxia (0,05%).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse din Tabelul 1 sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 1: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate ^a Anafilaxie	Frecvente Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacții legate de administrarea perfuziei	Frecvente

^aCum sunt erupție cutanată tranzitorie și bronhospasm. Pruritul poate fi, de asemenea, observat ca o manifestare a reacțiilor de hipersensibilitate.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții legate de administrarea perfuziei

RAP pot fi severe sau pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.4). Semnele și simptomele RAP pot include febră, dificultăți de respirație, saturație redusă a oxigenului, frisoane, greață, aritmie (de exemplu, fibrilație atrială), tahicardie, bradicardie, durere sau disconfort toracic, slăbiciune, status mental alterat, cefalee, bronhospasm, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, angioedem, iritație la nivelul gâtului, erupție cutanată tranzitorie, inclusiv urticarie, prurit, mialgie, amețeli, fatigabilitate și diaforeză.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific în cazul supradozajului cu sotrovimab. Dacă apare supradozaj, pacientului trebuie să i se administreze tratament de susținere a funcțiilor vitale cu o monitorizare adecvată, după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Anticorpi monoclonali antivirali, codul ATC: J06BD05

Mecanism de acțiune

Sotrovimab este un anticorp monoclonal IgG1 uman care se leagă de un epitop foarte conservat de pe domeniul de legare de receptor al proteinei spike a SARS-CoV-2.

Activitate antivirală

Sotrovimab a neutralizat varianta sălbatică a virusului SARS-CoV-2 *in vitro* cu o concentrație efectivă (EC₅₀) de 100,1 ng/ml.

Tabelul 2: Date privind neutralizarea variantelor SARS-CoV-2 de către sotrovimab

Variante ale SARS-CoV-2		Reducere a sensibilității ^a	
Linie	Nomenclatorul OMS	Virus pseudotipat	Virus autentic
B.1.1.7	Alpha	Nicio modificare	Nicio modificare
B.1.351	Beta	Nicio modificare	Nicio modificare
P.1	Gamma	Nicio modificare	Nicio modificare
B.1.617.2	Delta	Nicio modificare	Nicio modificare
AY.1 and AY.2	Delta [+K417N]	Nicio modificare	Nu a fost testat
AY.4.2	Delta [+]	Nicio modificare	Nu a fost testat
B.1.427/B.1.429	Epsilon	Nicio modificare	Nu a fost testat
B.1.526	Iota	Nicio modificare	Nu a fost testat
B.1.617.1	Kappa	Nicio modificare	Nicio modificare
C.37	Lambda	Nicio modificare	Nu a fost testat
B.1.621	Mu	Nicio modificare	Nu a fost testat
B.1.1.529/BA.1	Omicron	Nicio modificare	Nicio modificare
BA.1.1	Omicron	Nicio modificare	Nicio modificare
BA.2	Omicron	de 16 ori	de 15,7 ori
BA.2.12.1	Omicron	de 16,6 ori	de 25,1 ori
BA.2.75	Omicron	de 8,3 ori	Nu a fost testat
BA.3	Omicron	de 7,3 ori	Nu a fost testat
BA.4	Omicron	de 21,3 ori	de 48,4 ori
BA.5	Omicron	de 22,6 ori	de 21,6 ori
XD	Niciuna ^b	Nu a fost testat	Nicio modificare

^a Bazat pe modificarea valorii EC₅₀ comparativ cu varianta sălbatică. Nicio modificare: modificare ≤5 ori

a valorii EC₅₀ comparativ cu varianta sălbatică.

^bVarianta nu a fost denumită de către OMS.

Rezistența antivirală

Nu s-a observat nicio progresie virală atunci când virusul a fost trecut timp de 10 pasaje (34 de zile) în prezența concentrației fixe de anticorp la cea mai mică concentrație testată (~10x EC₅₀). Forțarea apariției variantelor rezistente prin intermediul unei metode de selecție a concentrației în creștere a identificat E340A ca un anticorp monoclonal mutant rezistent la sotrovimab (MARM). O substituție E340A a apărut în selecția culturii celulare a virusului rezistent și a avut o reducere de >100 de ori a activității într-un test al particulelor pseudotipate asemănătoare virusului (VLP).

Evaluările VLP pseudotipate în cultură celulară au fost efectuate utilizând proteinele spike corespunzătoare tulpinilor Wuhan-Hu-1, Omicron BA.1 și Omicron BA.2. Polimorfismele secvenței epitopului K356T, P337H/K/L/R/T, E340A/K/G/I/Q/V, T345P și L441N din proteina spike corespunzătoare tulpinii Wuhan-Hu-1, au conferit o susceptibilitate redusă la sotrovimab pe baza creșterii proporționale observate a valorii EC₅₀ (indicată în paranteze): P337K(>304), E340K (>297), T345P(225), E340V (>200), P337R (>192), P337L (192), E340I (>190), E340A (>100), L441N (72), E340Q (>50), E340G (18,21), P337T (10,62), K356T (5,90) și P337H (5,13). Următoarele substituții de epitop au conferit o susceptibilitate redusă la sotrovimab pe baza creșterii proporționale observate a valorii EC₅₀ (prezentată în paranteză): P337H (>631), K356T (>631), P337S (>609), E340D (>609) și V341F (5,89) în varianta proteinei spike corespunzătoare tulpinii Omicron BA.1, și P337H (>117), P337S (> 117), P337T (>117), E340D (>117), E340G (>117), K356T (>117) și K440D (5.13) în varianta proteinei spike corespunzătoare tulpinii Omicron BA.2.

În studiul clinic COMET-ICE au fost detectate variante de epitopi post-referință la 20 de pacienți în brațul de tratament cu sotrovimab (A344V [6,2%]; R346G [5,2%]; K356R [7,5%]; E340A [99,0%]; E340V [73,1%]; P337L/E340K [49,4%/54,8%]; 2 pacienți cu S359G [12,2% și 8,3%]; 5 pacienți cu E340K [8,0%-99,9%]; 7 pacienți cu C361T [5,0%-15,7%]). Dintre variantele detectate la momentul inițial și după momentul inițial în oricare dintre brațele de tratament, 14 (L335F, L335S, P337L, G339C, E340A, E340K, A344V, R346I, R346G, K356N, K356R, R357I, I358V și S359G) au fost evaluate fenotipic utilizând un sistem VLP pseudotipat. Sotrovimab își păstrează acitivitatea față de L335F (modificare de 0,8 ori a valorii EC₅₀), L335S (modificare de 0,9 ori a valorii EC₅₀), G339C (modificare de 1,2 ori a valorii EC₅₀), A344V (modificare de 1,1 ori a valorii EC₅₀), R346I (modificare de 1,7 ori a valorii EC₅₀), R346G (modificare de 0,9 ori a valorii EC₅₀), K356N (modificare de 1,1 ori a valorii EC₅₀), K356R (modificare de 0,8 ori a valorii EC₅₀), R357I (modificare de o dată a valorii EC₅₀), I358V (modificare de 0,7 ori a valorii EC₅₀) și S359G (modificare de 0,8 ori a valorii EC₅₀). P337L, E340A și E340K conferă o susceptibilitate redusă la sotrovimab (modificare > de 100 de ori a valorii EC₅₀), dar efectul lor asupra răspunsului clinic la tratament nu este cunoscut.

Eficacitate clinică

Studiul 214367 (COMET-ICE) a fost un studiu randomizat de fază II/III, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat sotrovimab ca tratament pentru COVID-19 la pacienții adulți nespitalizați, nevaccinați care nu au necesitat nicio formă de suplimentare cu oxigen la intrarea în studiu. Studiul a inclus pacienți cu simptome timp de ≤ 5 zile și infecție cu SARS-CoV-2 confirmată în laborator și a fost efectuat când varianta sălbatică a virusului Wuhan-Hu-1 era predominantă, cea mai mare frecvență fiind a variantelor Alpha și Epsilon. Pacienții eligibili au avut cel puțin 1 dintre următoarele: diabet zaharat, obezitate (IMC > 30), boală renală cronică, insuficiență cardiacă congestivă, boală pulmonară obstructivă cronică sau astm bronșic moderat până la sever sau aveau vârsta de 55 de ani și peste.

Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra o singură perfuzie de 500 mg de sotrovimab (N = 528) sau placebo (N = 529) timp de 1 oră. În populația cu intenție de tratament (ITT) în ziua 29, 46% au fost de sex masculin, iar vârsta medie a fost de 53 de ani (interval: 17-96), cu 20% cu vârsta de 65 de ani sau peste și 11% peste 70 de ani. Tratamentul a fost administrat în decurs de 3 zile de la debutul simptomelor COVID-19 la 59% și 41% au fost tratați în decurs de 4-5 zile. Cei mai frecvenți patru factori de risc predefiniți sau comorbidități au fost obezitatea (63%), vârsta de 55 de ani sau peste (47%), diabetul zaharat care necesită tratament (22%) și astmul bronșic moderat până la sever (17%).

Reducerea ajustată a riscului relativ în ceea ce privește spitalizarea sau decesul până în ziua 29 în populația ITT a fost de 79% (Î 95%: 50%, 91%). Diferența a fost determinată de frecvențele de spitalizare, fără decese în brațul de tratament cu sotrovimab și două decese în brațul placebo până în ziua 29. Niciun pacient din brațul de tratament cu sotrovimab, față de 14 în brațul placebo, nu a necesitat oxigen cu flux înalt sau ventilație mecanică până la ziua 29.

Tabelul 3: Rezultatele obiectivelor principale și secundare în populația ITT (COMET-ICE)

	Sotrovimab (perfuzie i.v. 500 mg) N=528	Placebo N=529
Obiectiv principal		
Progresia COVID-19 definită ca spitalizare pentru >24 ore pentru tratamentul acut al oricărei afecțiuni sau deces din orice cauză (ziua 29)		
Procent (n, %) ^a	6 (1%)	30 (6%)
Reducerea ajustată a riscului relativ (Î 95%)	79% (50%, 91%)	
valoarea p	<0,001	
Obiectiv secundar		
Progresia până la dezvoltarea unei afecțiuni respiratorii COVID-19 severe și/sau critice (ziua 29) ^b		
Procent (n, %)	7 (1%)	28 (5%)
Reducerea ajustată a riscului relativ (Î 95%)	74% (41%, 88%)	
valoarea p	0,002	
^a Niciun participant nu a necesitat internare în unitatea de terapie intensivă (ATI) în brațul de tratament cu sotrovimab comparativ cu 9 participanți din brațul placebo.		
^b Progresia până la dezvoltarea unei afecțiuni respiratorii COVID-19 severe și/sau critice definită ca necesitatea de suplimentare cu oxigen (canulă nazală cu flux redus/mască facială, oxigen cu flux înalt, ventilație non-invazivă, ventilație mecanică sau oxigenare prin membrană extracorporeală [ECMO]).		

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xevudy la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul COVID-19 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Media geometrică C_{max} după administrarea i.v. a unei perfuzii de 500 mg timp de 1 oră a fost de 117,6 µg/ml (N = 290, CV% 46,5), iar media geometrică a concentrației la ziua 29 a fost de 24,5 µg/ml (N = 372, CV% 42,4).

Distribuție

Pe baza analizei noncompartimentale, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru a fost de 8,1 l.

Metabolizare

Sotrovimab este metabolizat de enzime proteolitice, care sunt distribuite pe scară largă în organism.

Eliminare

Pe baza analizei noncompartimentale, clearance-ul sistemic mediu (CL) a fost de 125 ml/zi, cu un timp de înjumătățire terminal mediu de aproximativ 49 de zile.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale, nu a existat nicio diferență în farmacocinetica sotrovimab la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Sotrovimab este prea mare pentru a fi excretat renal, astfel încât nu este de așteptat ca insuficiența renală să aibă vreun efect asupra eliminării. În plus, pe baza analizelor farmacocinetice populaționale nu a existat nicio diferență în farmacocinetica sotrovimab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiență hepatică

Metabolizarea sotrovimab este realizată de către enzime proteolitice distribuite pe scară largă, nu este limitată la țesutul hepatic, prin urmare, nu este de așteptat ca modificările funcției hepatice să aibă vreun efect asupra eliminării. În plus, pe baza analizelor farmacocinetice populaționale, nu a existat nicio diferență în farmacocinetica sotrovimab la pacienții cu creșteri ușoare până la moderate ale alanin aminotransferazei (1,25 până la $< 5 \times \text{LSIN}$).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica sotrovimab nu a fost evaluată la pacienți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Se estimează că doza recomandată pentru adolescenții cu vârsta peste 12 ani și greutatea corporală mai mare de 40 kg va furniza concentrații plasmatice de sotrovimab similare cu cele la adulți, pe baza unei abordări de scalare alometrică, care a ținut cont de efectul modificărilor greutății corporale asociate cu vârsta asupra clearance-ului și volumului de distribuție.

5.3 Date preclinice privind siguranța

Carcinogenitate/mutageneză

Nu au fost efectuate studii de genotoxicitate și carcinogenitate cu sotrovimab.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Nu au fost efectuate studii nonclinice de toxicitate asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării cu sotrovimab.

Toxicologie și farmacologie la animale

Nu a fost identificată nicio toxicitate cu sotrovimab la o maimuță cynomolgus, într-un studiu de toxicitate cu doze repetate IV, timp de 2 săptămâni, cu o perioadă de recuperare de 105 zile, la doze de până la 500 mg/kg, nivelul fără efecte adverse observate (NOAEL) și cea mai mare doză testată. Valorile C_{max} și ASC a expunerii totale [suma $ASC_{0-168ore}$ după doza 1 și ASC_{0-last} după doza 2 (ziua 8)] la NOAEL de 500 mg/kg au fost 13500 $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv, 216000 $\text{zi} \cdot \mu\text{g/ml}$.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Monohidroclorură de histidină
Zaharoză
Polisorbat 80
Metionină
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

18 luni.

Soluție diluată perfuzabilă

Soluția diluată este destinată utilizării imediate. Dacă după diluare nu este posibilă administrarea imediată, soluția diluată poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25°C) timp de până la 6 ore sau la frigider (2°C până la 8°C) timp de până la 24 de ore de la momentul diluării până la încheierea administrării.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C la 8°C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de unică folosință din sticlă transparentă borosilică de tip I, a 10 ml, cu un dop de elastomer clorobutilic, de culoare gri, laminat cu fluoropolimer, sigilat cu un capac de flip-off din aluminiu.

Mărimi de ambalaj: 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Tratamentul trebuie pregătit de un profesionist calificat din domeniul sănătății utilizând tehnica aseptică.

Pregătirea pentru diluare

1. Se scoate un flacon de sotrovimab din frigider (2°C până la 8°C). Se lasă flaconul să ajungă la temperatura ambientală a camerei, protejat de lumină, timp de aproximativ 15 minute.
2. Se va inspecta vizual flaconul pentru a vă asigura că nu are particule în suspensie și că nu există nicio deteriorare vizibilă a flaconului. Dacă flaconul este identificat ca fiind inutilizabil, se va arunca și se va începe din nou pregătirea tratamentului cu un flacon nou.
3. Se va roti ușor flaconul de mai multe ori înainte de utilizare fără a crea bule de aer. Nu se va scutura sau agita puternic flaconul.

Instrucțiuni privind diluarea

1. Se extrag și se aruncă 8 ml dintr-o pungă de perfuzie care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă sau glucoză injectabilă 5% 50 ml sau 100 ml.
2. Se extrag 8 ml din flaconul de sotrovimab.
3. Se injectează cei 8 ml de sotrovimab în punga de perfuzie prin sept.
4. Se va arunca orice cantitate neutilizată rămasă în flacon. Flaconul este de unică folosință și trebuie utilizat numai pentru un singur pacient.
5. Înainte de administrarea perfuziei, se va balansa ușor punga de perfuzie înainte și înapoi de 3 până la 5 ori. Nu se va răsturna punga de perfuzie. Se va evita formarea bulelor de aer.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1562/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 Decembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantii substanței biologice active

WuXi Biologics Co, Ltd.,
108 Meiliang Road,
Mashan, Districtul Binhu,
WuXi, Jiangsu, 214092,
China

Sau

Samsung Biologics Co., Ltd.,
300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon 21987,
Republica Coreea

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, 90,
43056 San Polo di Torrile, Parma,
Italia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și în orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigență sau reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INDICAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xevudy 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
sotrovimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține sotrovimab 500 mg în 8 ml (62,5 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține: histidină, monohidrociorură de histidină, zaharoză, polisorbit 80, metionină, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Apăsați aici pentru a deschide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1562/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICAREA GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Xevudy 500 mg concentrat steril
sotrovimab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

administrare i.v.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Xevudy 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă sotrovimab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xevudy și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Xevudy
3. Cum vi se administrează Xevudy
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xevudy
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xevudy și pentru ce se utilizează

Xevudy conține substanța activă sotrovimab. Sotrovimab este un *anticorp monoclonal*, un tip de proteină destinată să recunoască o țintă specifică aflată pe virusul SARS-CoV-2, virusul care provoacă COVID-19.

Xevudy se utilizează pentru tratamentul COVID-19 la adulți și adolescenți (de la vârsta de 12 ani și cântărind cel puțin 40 kg). Acesta vizează proteina spike pe care virusul o folosește pentru a se atașa la celule, blocând intrarea virusului în celulă și producerea de noi virusuri. Prin prevenirea multiplicării virusului în organism, Xevudy vă poate ajuta organismul dumneavoastră să depășească infecția și să vă împiedice să vă îmbolnăviți grav.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Xevudy

Nu trebuie să vi se administreze Xevudy

- dacă sunteți alergic la sotrovimab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
➔ Discutați cu medicul dumneavoastră dacă credeți că acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Reacții alergice

Xevudy poate provoca reacții alergice.

➔ A se vedea "Reacții alergice" la pct. 4.

Reacții legate de administrarea perfuziei

Xevudy poate determina reacții legate de administrarea perfuziei.

➔ Vezi "Reacții legate de administrarea perfuziei" la pct. 4.

Copii și adolescenți

Xevudy nu trebuie administrat copiilor sau adolescenților cu vârsta mai mică de 12 ani sau cu o greutate mai mică de 40 kg.

Xevudy împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți **gravidă, credeți că ați putea fi gravidă** sau **intenționați** să rămâneți gravidă, **adresați-vă medicului dumneavoastră** pentru recomandări înainte de a vi se administra Xevudy. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă beneficiile tratamentului cu Xevudy sunt mai mari decât orice posibile riscuri pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.

Nu se cunoaște dacă componentele Xevudy pot trece în laptele matern. **Dacă alăptați, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră** înainte de a vi se administra Xevudy.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca Xevudy să aibă vreun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum vi se administrează Xevudy

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste și cântărind cel puțin 40 kg) este:

- 500 mg (un flacon)

Medicamentul va fi reconstituit într-o soluție și vă va fi administrat prin picurare (*perfuzie*) într-o venă de către un medic sau o asistentă medicală. Este nevoie de 30 de minute pentru a vi se administra doza completă de medicament. Veți fi monitorizat pe parcursul administrării și timp de cel puțin 1 oră după ce vă este administrat tratamentul.

"Instrucțiunile pentru profesioniștii din domeniul sănătății" de mai jos furnizează informații medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale cu privire la modul în care este pregătită și administrată perfuzia cu Xevudy.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

Reacțiile alergice la Xevudy sunt **frecvente**, afectând până la 1 din 10 persoane.

Rar, aceste reacții alergice pot fi severe (*anafilaxie*), afectând până la 1 din 1000 de persoane (rare). Dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome după ce vi s-a administrat Xevudy este posibil să aveți o reacție alergică și trebuie să **solicitați imediat asistență medicală**:

- erupții trecătoare pe piele, similare cu erupțiile cauzate de urzică (*urticarie*) sau roșeață
- mâncărime
- umflare, uneori a feței sau a gurii (*angioedem*)
- respirație care devine șuierătoare, tuse sau dificultăți de respirație
- senzație bruscă de slăbiciune sau de amețală (poate duce la pierderea cunoștinței sau la căderi).

Reacții legate de administrarea perfuziei

Reacțiile adverse de tip alergic atunci când vi se administrează o perfuzie sunt **frecvente**, afectând până la 1 din 10 persoane. Acestea apar de obicei în câteva minute sau ore, dar pot apărea până la 24 de ore după administrarea tratamentului sau mai târziu. Posibilele simptome sunt prezentate mai jos. Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome după ce vi se administrează Xevudy, este posibil să aveți o reacție legată de administrarea perfuziei și trebuie să **solicitați imediat asistență medicală**:

- bufeuri
- frisoane
- febră
- dificultăți de respirație
- bătăi rapide ale inimii
- scădere a tensiunii arteriale

Alte reacții adverse

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- scurtare a respirației (*dispnee*)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V*. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xevudy

Profesioniștii din domeniul sănătății care vă îngrijesc sunt responsabili pentru păstrarea acestui medicament și eliminarea corectă a oricărui medicament neutilizat.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP.

A nu se congela.

Înainte de diluare

- a se păstra la frigider (2°C - 8°C).
- a se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Odată diluat, acest medicament este destinat utilizării imediate. Dacă după diluare nu este posibilă administrarea imediată, soluția diluată poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25°C) timp de până la 6 ore sau la frigider (2°C - 8°C) timp de până la 24 de ore de la momentul diluării până la încheierea administrării.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xevudy

- Substanța activă este sotrovimab. Fiecare flacon conține sotrovimab 500 mg în 8 ml concentrat.
- Celelalte componente sunt histidină, monohidroclozură de histidină, zaharoză, polisorbit 80, metionină și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Xevudy și conținutul ambalajului

Xevudy este un lichid limpede, incolor sau galben până la brun, furnizat într-un flacon de sticlă de unică folosință, cu un dop de cauciuc și un sigiliu din aluminiu de tip flip-off. Fiecare cutie conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

Fabricantul

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, 90,
43056 San Polo di Torrile, Parma
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited.
Tel: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited.
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited.
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FLPT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tηλ: + 357 80070017

Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului.

Tratamentul trebuie pregătit de un profesionist calificat din domeniul sănătății folosind tehnica aseptică.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Pregătirea pentru diluare

1. Se scoate un flacon de sotrovimab din frigider (2°C până la 8°C). Se lasă flaconul să ajungă la temperatura ambientală a camerei, protejat de lumină, timp de aproximativ 15 minute.
2. Se va inspecta vizual flaconul pentru a vă asigura că nu are particule în suspensie și că nu există nicio deteriorare vizibilă a flaconului. Dacă flaconul este identificat ca fiind inutilizabil, se va arunca și se va începe din nou pregătirea tratamentului cu un flacon nou.
3. Se va roti ușor flaconul de mai multe ori înainte de utilizare fără a crea bule de aer. Nu se va scutura sau agita puternic flaconul.

Instrucțiuni privind diluarea

1. Se extrag și se aruncă 8 ml dintr-o pungă de perfuzie care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă sau glucoză injectabilă 5% 50 ml sau 100 ml.
2. Se extrag 8 ml din flaconul de sotrovimab.
3. Se injectează cei 8 ml de sotrovimab în punca de perfuzie prin sept.
4. Se va arunca orice cantitate neutilizată rămasă în flacon. Flaconul este de unică folosință și trebuie utilizat numai pentru un singur pacient.
5. Înainte de administrarea perfuziei, se va balansa ușor punca de perfuzie înainte și înapoi de 3 până la 5 ori. Nu se va răsturna punca de perfuzie. Se va evita formarea bulelor de aer. Soluția diluată de sotrovimab este destinată utilizării imediate. Dacă după diluare nu este posibilă administrarea imediată, soluția diluată poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 25°C) timp de

până la 6 ore sau la frigider (2°C până la 8°C) până la 24 de ore de la momentul diluării până la încheierea administrării.

Instrucțiuni privind administrarea

1. Se atașează un set de perfuzie la punga de perfuzie folosind tubulatura standard. Se recomandă administrarea intravenoasă a soluției prin intermediul unui filtru în linie de 0,2 μm.
2. Se pregătește setul de administrare a perfuziei.
3. Se administrează sub formă de perfuzie i.v. timp de 30 de minute la temperatura camerei.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.