

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xevudy 500 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 500 mg сотровимаб (sotrovimab) в 8 ml (62,5 mg/ml).

Сотровимаб е моноклонално антитяло (IgG1 капа), произведено в яйчникови клетки от китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър, безцветен или жълт до кафяв разтвор, без видими частици, с рН приблизително 6 и осмолалитет приблизително 290 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Xevudy е показан за лечение на възрастни и юноши (на възраст на и над 12 години с телесно тегло не по-малко от 40 kg), със заболяване, причинено от коронавирус 2019 (COVID-19), които не се нуждаят от подаване на кислород, и при които има повишен риск от прогресия до тежка форма на COVID-19 (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Xevudy трябва да се прилага в лечебни заведения, в които пациентите могат да бъдат наблюдавани по време на приложението и поне един час след него (вж. точка 4.4).

Препоръчва се приложението на Xevudy да се извърши в първите 5 дни от появата на симптомите на COVID-19 (вж. точка 5.1).

Дозировка

Възрастни и юноши (от 12-годишна възраст и телесно тегло не по-малко от 40 kg)
Препоръчителната доза е 500 mg, приложена след разреждане като еднократна интравенозна инфузия (вж. точки 4.4 и 6.6).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата за пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата за пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата за пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Xevudy при деца на възраст под 12 години или с телесно тегло под 40 kg не са установени (вж. точка 5.2). Липсват данни.

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Този лекарствен продукт трябва да се разрежда преди приложение.

Препоръчва се разтворът след разреждането да се приложи за 30 минути през вграден в инфузионната система филтър с размер на порите 0,2 µm.

Xevudy не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия

При прилагане на сотровимаб се съобщава за реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.8). При поява на признаци или симптоми на клинично значима реакция на свръхчувствителност или анафилаксия приложението трябва да се прекрати незабавно и да се приложат подходящи лекарства и/или поддържащи грижи.

Реакции, свързани с инфузията

При интравенозно приложение на моноклонални антитела са наблюдавани реакции, свързани с инфузията (РСИ) (вж. точка 4.8). Тези реакции може да са тежки или животозастрашаващи. При поява на РСИ инфузията може да се прекъсне, да се намали скоростта ѝ или да се прекрати.

Вирусна резистентност

Клиничното значение на наблюдаваното *in vitro* понижение на неутрализиращата активност спрямо Омикрон ВА.2, ВА.2.12.1, ВА.2.75, ВА.3, ВА.4 и ВА.5 не е известно (вж. точка 5.1).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Сотровимаб не се екскретира чрез бъбреците и не се метаболизира от ензими от групата на цитохром P450 (CYP); поради това взаимодействия с лекарствени продукти, които се екскретират чрез бъбреците или които са субстрати, индуктори или инхибитори на ензими от групата на CYP, са малко вероятни.

Фармакодинамични взаимодействия

Проучвания на фармакодинамиката *in vitro* не са показали антагонизъм между сотровимаб и ремдесивир или бамланивимаб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на сотровимаб при бременни жени. Проучванията при животни не са оценявани по отношение на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). В тест за кръстосано свързване на антитялото, в който са използвани серия протеини, обогатена за човешки ембриофетални протеини, не е установено свързване извън прицелния протеин. Тъй като сотровимаб е човешки имуноглобулин G (IgG), той има потенциал да преминава през плацентата от майката към развиващия се фетус. Не са известни евентуалните полза от лечението или риск за развиващия се фетус във връзка с възможно преминаване на сотровимаб през плацентата.

По време на бременност сотровимаб трябва да се използва само ако очакваната полза за майката оправдава възможния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали сотровимаб се екскретира в кърмата и дали има системна абсорбция след поглъщане. При наличие на клинични показания може да се обмисли приложение на сотровимаб по време на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни относно ефектите на сотровимаб върху фертилитета при мъже или жени. Ефектите върху мъжкия и женския фертилитет не са оценявани в проучвания върху животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Xevudy не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на сотровимаб в доза 500 mg е оценена в плацебо-контролирано рандомизирано проучване при 1 049 нехоспитализирани пациенти с COVID-19 (COMET-ICE) (вж. точка 5.1). Най-честите нежелани реакции са реакции на свръхчувствителност (2%) и реакции, свързани с инфузията (1%). Най-сериозната установена нежелана реакция е анафилаксия (0,05%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции в Таблица 1 са подредени по системо-органен клас и честота. Честотите са дефинирани както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 1: Списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност ^a Анафилаксия	Чести Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Задух	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Реакции, свързани с инфузията	Чести

^a като обрив и бронхоспазъм. Пруритус също може да бъде проява на реакция на свръхчувствителност.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с инфузията

Реакциите, свързани с инфузията (РСИ) може да са тежки или животозастрашаващи (вж. точка 4.4.). Признаците и симптомите на РСИ може да включват повишена температура, затруднено дишане, понижена кислородна сатурация, втрисане, гадене, аритмия (напр. предсърдно мъждене), тахикардия, брадикардия, болка или дискомфорт в гръдния кош, слабост, променено психично състояние, главоболие, бронхоспазъм, хипотония, хипертония, ангиоедем, дразнене в гърлото, обрив, включително уртикария, пруритус, миалгия, замаяност, умора и изпотяване.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение при предозиране със сотровимаб. В случай на предозиране за пациента трябва да се полагат поддържащи грижи с подходящо наблюдение според необходимостта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни моноклонални антитела, АТС код: J06BD05

Механизъм на действие

Сотровимаб е човешко IgG1 моноклонално антитяло, което се свързва със силно консервативен епитоп на рецепторсвързващия домен на шиповия (spike) протеин на SARS-CoV-2.

Антивирусна активност

Сотровимаб неутрализира дивия тип на вируса SARS-CoV-2 *in vitro*, с половината от максимална ефективна концентрация (EC₅₀) 100,1 ng/ml.

Таблица 2: Данни за неутрализиращата активност на сотровимаб спрямо варианти на SARS-CoV-2

Вариант на SARS-CoV-2		Понижение на чувствителността в пъти ^a	
Линия	Според номенклатурата на СЗО	Псевдотипиран вирус	Автентичен вирус
B.1.1.7	Алфа	непроменена	непроменена
B.1.351	Бета	непроменена	непроменена
P.1	Гама	непроменена	непроменена
B.1.617.2	Делта	непроменена	непроменена
AY.1 и AY.2	Делта [+K417N]	непроменена	не е изследвана
AY.4.2	Делта [+]	непроменена	не е изследвана
B.1.427/B.1.429	Епсилон	непроменена	не е изследвана
B.1.526	Йота	непроменена	не е изследвана
B.1.617.1	Капа	непроменена	непроменена
C.37	Ламбда	непроменена	не е изследвана
B.1.621	Мю	непроменена	не е изследвана
B.1.1.529/BA.1	Омикрон	непроменена	непроменена
BA.1.1	Омикрон	непроменена	непроменена
BA.2	Омикрон	16	15,7
BA.2.12.1	Омикрон	16,6	25,1
BA.2.75	Омикрон	8,3	не е изследвана
BA.3	Омикрон	7,3	не е изследвана
BA.4	Омикрон	21,3	48,4
BA.5	Омикрон	22,6	21,6
XD	няма ^b	не е изследвана	непроменена

^a Въз основа на промяната на EC₅₀ в пъти в сравнение с дивия тип. Непроменена: ≤ 5-кратна промяна на EC₅₀ в сравнение с дивия тип.

^b Вариантът не е наименуван от СЗО.

Вирусна резистентност

Проучвания в клетъчни култури: При субкултивиране на вируса в 10 последователни пасажа (34 дни) в присъствие на анти тялото с фиксирана концентрация не е наблюдаван пробив на вируса при най-ниската тествана концентрация на анти тялото ($\approx 10 \times EC_{50}$). При форсиране на появата на резистентни варианти по метод за селекция посредством нарастваща концентрация е открит мутант E340A, резистентен към моноклоналното анти тяло сотровимаб. Субституция E340A се е появила при селекция на резистентен вирус в клетъчни култури и при нея има > 100-кратно понижение на активността на анти тялото при определяне с псевдотипирани вирусоподобни частици (virus-like particles – VLP).

Оценки с псевдотипирани VLP в клетъчни култури са извършени при използване на шиповите протеини на Wuhan-Hu-1, Омикрон BA.1 и Омикрон BA.2. Полиморфизмите K356T, P337H/K/L/R/T, E340A/K/G/I/Q/V, T345P и L441N в епитопната секвенция на шиповия протеин на Wuhan-Hu-1 обуславят намалена чувствителност към сотровимаб, установена като

увеличение в пъти на стойността на EC₅₀ (показано в скоби): 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) и P337H (5,13). Следните епитопни субституции обуславят намалена чувствителност към сотровимаб, установена като увеличение в пъти на стойността на EC₅₀ (показано в скоби): P337H (>631), K356T (>631), P337S (>609), E340D (>609) и V341F (5,89) в шиповия протеин на варианта Омикрон ВА.1, и P337H (>117), P337S (>117), P337T (>117), E340D (>117), E340G (>117), K356T (>117) и K440D (5,13) в шиповия протеин на варианта Омикрон ВА.2.

Клинични проучвания: В проучването COMET-ICE са наблюдавани вируси SARS-CoV-2 с изходни (в момента на включване в проучването) и възникващи в хода на лечението субституции на аминокиселина на определени позиции, свързани с намалена чувствителност към сотровимаб *in vitro* (Таблица 3). От 32 пациенти, лекувани със сотровимаб, с установени субституции на аминокиселина в позиция 337 и/или 340 при всяко изходно или при последващо посещение, само 1 е достигнал първичната крайна точка за прогресия, състояща се в хоспитализация за >24 часа за лечение на някакво остро заболяване или смърт по каквато и да е причина до Ден 29. Този пациент е бил със субституция E340K, открита след момента на включването му в проучването, и е бил инфектиран с вариант Епсилон на SARS-CoV-2.

Таблица 3. Изходни и възникващи в хода на лечението субституции на аминокиселина на определени позиции, свързани с намалена чувствителност към сотровимаб, установени при пациенти, лекувани със сотровимаб

Клинично проучване	Изходни (при включване в изпитването) ^a		Възникнали в хода на лечението ^b	
	Субституции	Честота, % (n/N)	Субституции	Честота, % (n/N)
COMET-ICE	P337H, E340A	1,3% (4/307)	P337L/R, E340A/K/V	14,1% (24/170)

^a n = брой лекувани със сотровимаб пациенти с изходна субституция на аминокиселина на позиция 337 или 340 в шиповия протеин; N = общ брой пациенти, лекувани със сотровимаб с изходни резултати от секвениране.

^b n = брой лекувани със сотровимаб пациенти с възникнали в хода на лечението субституции на аминокиселина на позиция 337 или 340 в шиповия протеин; N = общ брой лекувани със сотровимаб пациенти с налични двойки от изходни (към момента на включване в проучването) и след това резултати от секвениране.

Клинична ефикасност

Проучването 214367 (COMET-ICE) е рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано проучване фаза II/III за оценка на сотровимаб като лечение на COVID-19 при нехоспитализирани неваксинирани възрастни, които при включването им в проучването не са се нуждаели от подаване на кислород под никаква форма. В проучването са включвани пациенти със симптоми от ≤ 5 дни и лабораторно потвърдена инфекция със SARS-CoV-2. То е проведено, когато преобладаващ е бил дивият тип на вируса (Wuhan-Hu-1), а варианти с най-висока честота са били Алфа и Епсилон. Допустимите за включване в проучването пациенти са имали поне 1 от следните: диабет, затлъстяване (ИТМ > 30), хронична бъбречна болест, застойна сърдечна недостатъчност, хронична обструктивна белодробна болест, умерена до тежка астма или са били на възраст на или над 55 години.

Пациентите са рандомизирани в групи, които да получат еднократно 500 mg сотровимаб (N=528) или плацебо (N=529), приложени като инфузия в продължение на 1 час. 46% в Intent to Treat (ITT) популацията на Ден 29 са мъже и медианата на възрастта е 53 години (диапазон 17 - 96), като 20% са били на възраст на или над 65 години и 11% са били на възраст над

70 години. При 59% лечението е приложено в рамките на 3 дни от появата на симптомите на COVID-19, а при 41% - в рамките на 4-5 дни. Четирите предварително определени рискови фактори или съпътстващи заболявания, налични при най-голяма част от участниците, са затлъстяване (63%), възраст 55 или повече години (47%), диабет, изискващ лекарствена терапия (22%), и умерена до тежка астма (17%).

Коригираното намаление на относителния риск за хоспитализация или смърт до Ден 29 в ИТТ популацията е 79% (95%-ен доверителен интервал [50%; 91%]). Разликата е предимно в процентите на хоспитализация, като до Ден 29 няма смъртни случаи в групата на сотровимаб и има два смъртни случая в групата на плацебо. До Ден 29 необходимост от високопоточна кислородна терапия или механична вентилация не е настъпила при нито един пациент в групата на сотровимаб, за разлика от групата на плацебо, в която такава необходимост е възникнала при 14 пациенти.

Таблица 4: Резултати за първичните и вторичните крайни точки в ИТТ популацията (COMET-ICE)

	Сотровимаб (500 mg i.v. инфузия) N=528	Плацебо N=529
Първична крайна точка		
Прогресия на COVID-19, дефинирана като хоспитализация за >24 часа за лечение на остро състояние или смърт по каквато и да е причина (ден 29)		
Дял (n, %) ^a	6 (1%)	30 (6%)
Коригирано намаление на относителния риск [95%-ен доверителен интервал]	79% [50%; 91%]	
p-стойност	<0,001	
Вторична крайна точка		
Прогресия до тежка и/или критична респираторна COVID-19 (ден 29) ^b		
Дял (n, %)	7 (1%)	28 (5%)
Коригирано относително намаление на риска [95%-ен доверителен интервал]	74% [41%; 88%]	
p-стойност	0,002	
^a В групата на сотровимаб при нито един от участниците не се е наложил престой в отделение за интензивно лечение, а такъв е бил необходим при 9 участници от групата на плацебо.		
^b Развитие на тежка и/или критична респираторна COVID-19, дефинирано като необходимост от приложение на кислород (нискодебитно през назални канюли/кислородна маска, високопоточна кислородна терапия, неинвазивна вентилация, механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация [ЕКМО])		

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Xevudy в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Въз основа на некомпартиментни анализи след i.v. инфузия на 500 mg, приложена в продължение на 1 час, средногеометричната C_{max} е 165 µg/ml (N = 360, CVb% 36,2), а средногеометричната концентрация на Ден 29 е 40,3 µg/ml (N = 469, CVb% 39,7).

Разпределение

Средната стойност на обема на разпределение в стационарно състояние, определена при некомпартиментен анализ, е 7 l.

Биотрансформация

Сотровимаб се разгражда от протеолитични ензими, които са широко разпространени в организма.

Елиминиране

Въз основа на некомпартиментен анализ средният системен клирънс (CL) е 90,3 ml/ден при медиана на терминалния полуживот приблизително 56,5 дни.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Според данни от популационни фармакокинетични анализи фармакокинетиката на сотровимаб при пациенти в старческа възраст не се различава от установената.

Бъбречно увреждане

Големината на молекулата на сотровимаб не позволява екскреция чрез бъбреците, поради което не се очаква бъбречно увреждане да има някакъв ефект върху елиминирането. Освен това според данните от популационни фармакокинетични анализи няма разлика във фармакокинетиката на сотровимаб при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Сотровимаб се разгражда от широко разпространени протеолитични ензими, които не са ограничени само в чернодробната тъкан, поради което не се очаква промени в чернодробната функция да имат ефект върху елиминирането. Освен това според данните от популационни фармакокинетични анализи няма разлика във фармакокинетиката на сотровимаб при пациенти с леко до умерено повишение на аланинаминотрансферазата (1,25 до $< 5 \times$ ГГН).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на сотровимаб не е оценявана при пациенти под 18-годишна възраст. Препоръчителната доза при юноши на възраст 12 и повече години и телесно тегло не по-малко от 40 kg се прогнозира така, че да даде серумни концентрация на сотровимаб, подобни на тази при възрастните въз основа на алометрично мащабиране, при което се има предвид ефекта на промените в телесното тегло, свързани с възрастта, върху клирънса и обема на разпределение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност/мутагенност

Не са провеждани проучвания за генотоксичност и канцерогенност на сотровимаб.

Репродуктивна токсичност

Не са провеждани неклинични проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието със сотровимаб.

Токсикология и фармакология при животни

В 2-седмично токсикологично проучаване на сотровимаб при многократно прилагане чрез i.v. инфузия при дългопашати макаци със 105-дневен период на възстановяване не е установена токсичност при дози до 500 mg/kg – нивото без наблюдаван неблагоприятен ефект (no observed adverse effect level, NOAEL) и най-високата изследвана доза. Стойностите на C_{max} и AUC – обща експозиция [сума от AUC_{0-168h} след доза 1 и AUC_{0-last} след доза 2 (ден 8)] при NOAEL 500 mg/kg са съответно 13 500 $\mu\text{g/ml}$ и 216 000 ден $\times \mu\text{g/ml}$.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Хистидинов монохидрохлорид
Захароза
Полисорбат 80
Метионин
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

Разреден инфузионен разтвор

Разреденият разтвор трябва да се използва веднага. Ако след разреждането не е възможно незабавно приложение, разреденият разтвор може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) не повече от 6 часа или в хладилник (2 °C до 8 °C) не повече от 24 часа от времето на разреждане до края на приложението.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от прозрачно боросиликатно стъкло тип I с вместимост 10 ml за еднократна употреба, със сива запушалка от хлоробутилов еластомер, ламинирана с флуорополимер, запечатан с алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.

Опаковка: 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Лекарственият разтвор трябва да се приготви от квалифициран медицински специалист, като се спазва асептична техника.

Подготовка за разреждане

1. Извадете от хладилника (2 °C до 8 °C) един флакон със сотровимаб. Оставете флакона да се темперира до стайна температура, защитен от светлина, за приблизително 15 минути.
2. Прегледайте флакона, за да се уверите, че не съдържа видими частици и че няма видими нарушения на целостта на флакона. Ако установите, че флаконът е негоден за употреба, го изхвърлете и започнете подготовката с нов флакон.
3. Внимателно завъртете флакона няколко пъти преди употреба без да го накланяте, така че да не се образуват въздушни мехурчета. Не разклащайте флакона и не го завъртайте енергично.

Указания за разреждане

1. Изтеглете и изхвърлете 8 ml от инфузионен сак, съдържащ 50 ml или 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 5% инжекционен разтвор.
2. Изтеглете 8 ml от флакона със сотровимаб.
3. Инжектирайте 8 ml сотровимаб в инфузионния сак през порта.
4. Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона. Флаконът е само за еднократна употреба и трябва да се използва само за един пациент.
5. Преди инфузията внимателно разклатете инфузионния сак напред-назад 3 до 5 пъти. Не обръщайте инфузионния сак. Не допускайте образуване на въздушни мехурчета.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1562/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 декември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

WuXi Biologics Co., Ltd.,
108 Meiliang Road,
Mashan, Binhu District,
WuXi, Jiangsu, 214092,
Китай

или

Samsung Biologics Co., Ltd.,
300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon 21987,
Република Корея

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хевуду 500 mg концентрат за инфузионен разтвор
сотровимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 500 mg сотровимаб в 8 ml (62,5 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и хистидин, хистидинов монохидрохлорид, захароза, полисорбат 80, метионин, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане
Преди употреба прочетете листовката.

За отваряне натиснете тук

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1562/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Xevudy 500 mg стерилен концентрат
сотровимаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

i.v. приложение

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Xevudy 500 mg концентрат за инфузионен разтвор сотровимаб (sotrovimab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xevudy и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложено Xevudy
3. Как се прилага Xevudy
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xevudy
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xevudy и за какво се използва

Xevudy съдържа активното вещество сотровимаб. Сотровимаб е *моноклонално антитяло*, вид белтък, който разпознава специфична мишена върху вируса SARS-CoV-2, който причинява COVID-19.

Xevudy се използва за лечение на COVID-19 при възрастни и юноши (на възраст 12 и повече години с тегло, не по-малко от 40 kg). То се свързва с шиповия белтък, който вирусът използва за прикрепването си към клетките, и така възпрепятства проникването на вируса в клетките и образуването на нови вируси. Като предотвратява размножаването на вируса в организма, Xevudy може да помогне на организма Ви да се справи с инфекцията и да Ви предпази от развитие на сериозно заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложено Xevudy

Не трябва да Ви се прилага Xevudy

- ако сте алергични към сотровимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
→ Обсъдете с Вашия лекар ако смятате, че това се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Алергични реакции

Xevudy може да причини алергични реакции.

→ Вижте „Алергични реакции“ в точка 4.

Реакции, свързани с инфузията

Xevudy може да причини реакции, свързани с инфузията.

→ Вижте „Реакции, свързани с инфузията“ в точка 4.

Деца и юноши

Xevudy не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 12 години или с телесно тегло под 40 kg.

Други лекарства и Xevudy

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, **посъветвайте се с Вашия лекар** преди да Ви бъде приложено Xevudy. Вашият лекар ще Ви каже дали ползите от лечение с Xevudy надвишават евентуалните рискове за Вас и бебето Ви.

Не е известно дали съставките на Xevudy могат да преминават в кърмата. **Ако кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар** преди да Ви бъде приложено Xevudy.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Xevudy да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

3. Как се прилага Xevudy

Препоръчителната доза при възрастни и юноши (на възраст на и над 12 години и с телесно тегло поне 40 kg) е:

- 500 mg (един флакон)

Лекарството ще бъде приготвено като разтвор и приложено от лекар или медицинска сестра чрез вливане (*инфузия*) във вена. Прилагането на цялата доза от лекарството трае 30 минути. Ще бъдете наблюдавани по време на прилагането и поне 1 час след това.

Указанията за медицинските специалисти в края на листовката съдържат по-подробна информация за Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за начина на приготвяне и прилагане на инфузията Xevudy.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Алергичните реакции към Xevudy са **чести** - засягат до 1 на 10 души.

Рядко тези алергични реакции може да са тежки (*анафилаксия*), засягащи до 1 на 1 000 души (**редки**). Ако след приложение на Xevudy имате някой от следните симптоми, може това да е проява на алергична реакция и трябва да **потърсите медицинска помощ незабавно**:

- кожен обрив, подобен на копривна треска (*уртикария*) или зачервяване
- сърбеж
- подуване, понякога на лицето или устата (*ангиоедем*)
- силни хрипове, кашлица или затруднено дишане
- внезапно прималвяване или замаяност (може да доведе до загуба на съзнание или падане).

Реакции, свързани с инфузията

Когато Ви се прилага инфузия, реакциите, наподобяващи алергични, са **чести** - засягат до 1 на 10 души. Обикновено те се проявяват в първите минути или часове, но може да се появят до 24 часа след прилагането или по-късно. Възможните симптоми са представени по-долу. Ако след приложение на Xevudy имате някой от следните симптоми, е възможно това да е реакция, свързана с инфузията, и трябва да **потърсите медицинска помощ незабавно**:

- зачервяване на кожата
- втрисане
- повишена температура
- затруднено дишане
- учестен сърдечен ритъм
- понижение на кръвното налягане

Други нежелани реакции

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- недостиг на въздух (*задух*).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xevudy

Медицинските специалисти, които полагат грижи за Вас, са отговорни за съхранението на това лекарство и за правилното изхвърляне на неизползваната част от него.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“ или „Годен до:“.

Да не се замразява.

Преди разреждане:

- да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).
- да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

След разреждане това лекарство трябва да се използва веднага. Ако приложението веднага след разреждането не е възможно, разределеният разтвор може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за не повече от 6 часа или в хладилник (2 °C - 8 °C) за не повече от 24 часа от времето на разреждане до края на приложението.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xevudy

- Активно вещество: сотровимаб. Всеки флакон съдържа 500 mg сотровимаб в 8 ml концентрат.

- Други съставки: хистидин, хистидинов монохидрохлорид, захароза, полисорбат 80, метионин и вода за инжекции.

Как изглежда Xevudy и какво съдържа опаковката

Xevudy е бистра, безцветна или жълта до кафява течност, която се предлага в стъклени флакони за еднократна употреба с гумена запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче. Всяка картонена опаковка съдържа един флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited.
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited.
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

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
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Polska

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

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@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
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти.

Моля, прочетете кратката характеристика на продукта за повече информация.

Лекарственият продукт трябва да се приготви от квалифициран медицински специалист, като се спазва асептична техника.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Подготовка за разреждане

1. Извадете от хладилника (2 °C до 8 °C) един флакон със сотровимаб. Оставете флакона да се темперира до стайна температура, защитен от светлина, за приблизително 15 минути.
2. Прегледайте флакона, за да се уверите, че не съдържа видими частици и че няма видими нарушения на целостта на флакона. Ако установите, че флаконът е негоден за употреба, изхвърлете го и започнете подготовката с нов флакон.
3. Внимателно завъртете флакона няколко пъти преди употреба без да го накланяте, така че да не се образуват въздушни мехурчета. Не разклащайте флакона и не го завъртайте енергично.

Указания за разреждане

1. Изтеглете и изхвърлете 8 ml от инфузионен сак, съдържащ 50 ml или 100 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инжекционен разтвор на глюкоза 5%.
2. Изтеглете 8 ml от флакона със сотровимаб.
3. Инжектирайте 8 ml сотровимаб в инфузионния сак през порта.
4. Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона. Флаконът е само за еднократна употреба и трябва да се използва само за един пациент.
5. Преди инфузията внимателно разклатете инфузионния сак напред-назад 3 до 5 пъти. Не обръщайте инфузионния сак. Не допускайте образуване на въздушни мехурчета.

Разреденият разтвор на сотровимаб трябва да се използва веднага. Ако след разреждането не е възможно незабавно приложение, разреденият разтвор може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за не повече от 6 часа или в хладилник (2 °C до 8 °C) за не повече от 24 часа от времето на разреждане до края на приложението.

Указания за приложение

1. Прикрепете към инфузионния сак инфузионна система със стандартен диаметър. Препоръчва се интравенозното приложение на разтвора да се извърши през вграден в инфузионната система филтър с размер на порите 0,2 µm.
2. Обезвъздушете инфузионната система.
3. Приложете като i.v. инфузия за 30 минути при стайна температура.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.