

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xevudy 500 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 500 mg di sotrovimab in 8 mL (62,5 mg/mL).

Sotrovimab è un anticorpo monoclonale (IgG1, kappa) prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese (CHO) con tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione chiara, incolore o da gialla a marrone, priva di particelle visibili, con un pH di circa 6 e un'osmolalità di circa 290 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xevudy è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e che abbiano un peso corporeo di almeno 40 kg) che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 severa (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Xevudy deve essere somministrato solo in strutture sanitarie in cui i pazienti possono essere monitorati durante e per almeno un'ora dopo la somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda di somministrare Xevudy entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19 (vedere paragrafo 5.1).

Posologia

Adulti e adolescenti (a partire dai 12 anni di età e 40 kg di peso corporeo)

La dose raccomandata è una singola infusione endovenosa (e.v.) da 500 mg somministrata dopo la diluizione (vedere paragrafi 4.4 e 6.6).

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Xevudy nei bambini di età inferiore ai 12 anni o di peso corporeo inferiore a 40 kg non sono ancora state stabilite (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Questo medicinale deve essere diluito prima della somministrazione.

Una volta diluito, si raccomanda di somministrare la soluzione nell'arco di 30 minuti con un filtro in linea da 0,2 µm.

Xevudy non deve essere somministrato come iniezione endovenosa rapida o bolo.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi

A seguito della somministrazione di sotrovimab sono state segnalate reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano segni e sintomi clinicamente significativi di una reazione di ipersensibilità o anafilassi, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta e si deve avviare una terapia appropriata e/o cure di supporto.

Reazioni correlate all'infusione

Con la somministrazione endovenosa di anticorpi monoclonali sono state osservate reazioni correlate all'infusione (*infusion-related reactions* - IRR) (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni possono essere severe o pericolose per la vita. Se si verifica una IRR, l'infusione può essere interrotta, rallentata o fermata.

Resistenza antivirale

La rilevanza clinica della diminuzione osservata nei dati di neutralizzazione *in vitro* contro Omicron BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.3, BA.4 e BA.5 non è nota (vedere paragrafo 5.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

Non sono stati condotti studi di interazione.

Sotrovimab non è escreto a livello renale e non è metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450 (CYP); perciò le interazioni con medicinali che sono escreti a livello renale o che sono substrati, induttori o inibitori degli enzimi CYP sono improbabili.

Interazioni farmacodinamiche

Studi farmacodinamici *in vitro* hanno mostrato che non vi è antagonismo tra sotrovimab e remdesivir o bamlanivimab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sotrovimab in donne in gravidanza non esistono. Non sono stati valutati studi sugli animali relativamente alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In uno studio di reattività crociata che ha utilizzato una matrice proteica arricchita con proteine umane embrio-fetali, non sono emersi legami fuori target. Poiché sotrovimab è una immunoglobulina umana G (IgG), ha la potenzialità di attraversare la barriera placentare dalla madre al feto in via di sviluppo. Il beneficio potenziale del trattamento o il rischio di attraversamento della placenta di sotrovimab sullo sviluppo del feto non sono noti.

Sotrovimab deve essere usato durante la gravidanza solo se il beneficio atteso per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se sotrovimab sia escreto nel latte materno o se sia assorbito per via sistemica dopo ingestione. La somministrazione di sotrovimab durante l'allattamento con latte materno può essere presa in considerazione quando clinicamente indicato.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di sotrovimab sulla fertilità maschile o femminile nel genere umano. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati negli studi sugli animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Xevudy non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza della dose di 500 mg di sotrovimab è stata valutata in uno studio randomizzato controllato con placebo condotto su 1.049 pazienti non ospedalizzati con COVID-19 (COMET-ICE) (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse più comuni sono state le reazioni di ipersensibilità (2%) e le reazioni correlate all'infusione (1%). La reazione avversa più grave è stata l'anafilassi (0,05%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nella Tabella 1 sono suddivise in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come di seguito: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 1. Tabella delle reazioni avverse

| Classificazione per sistemi ed organi | Reazioni avverse | Frequenza |
|---|---|------------------|
| Disturbi del sistema immunitario | Reazioni di ipersensibilità ^a Anafilassi, | Comune Raro |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Dispnea | Non comune |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | Reazioni correlate all'infusione | Comune |

^a Come eruzione cutanea e broncospasmo. Il prurito può essere considerato anche come una manifestazione delle reazioni di ipersensibilità.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni correlate all'infusione

Le reazioni correlate all'infusione (IRR) possono essere severe o pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.4). Segni e sintomi di IRR possono includere febbre, respirazione difficoltosa, ridotta saturazione dell'ossigeno, brividi, nausea, aritmia (ad esempio fibrillazione atriale), tachicardia, bradicardia, dolore o fastidio al torace, debolezza, stato mentale alterato, cefalea, broncospasmo, ipotensione, ipertensione, angioedema, irritazione della gola, eruzione cutanea compresa orticaria, prurito, mialgia, vertigini, stanchezza e diaforesi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono trattamenti specifici per il sovradosaggio da sotrovimab. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato con terapia di supporto e monitoraggio appropriato, se necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anticorpi monoclonali antivirali, codice ATC: J06BD05.

Meccanismo d'azione

Sotrovimab è un anticorpo monoclonale (mAb) IgG1 che si lega ad un epitopo altamente conservato della proteina spike nel sito di legame del recettore di SARS-CoV-2.

Attività antivirale

Sotrovimab neutralizza *in vitro* il virus SARS-CoV-2 *wild-type* con una concentrazione tale da produrre il 50% dell'effetto massimo (EC₅₀) pari a 100,1 ng/mL.

Tabella 2. Dati sulla neutralizzazione di sotrovimab contro le varianti di SARS-CoV-2

| Varianti di SARS-CoV-2 | | Grado di riduzione della suscettibilità ^a | |
|------------------------|----------------------|--|--------------------|
| Ceppo | Nomenclatura OMS | Virus pseudotipizzati | Virus autentico |
| B.1.1.7 | Alfa | Nessuna variazione | Nessuna variazione |
| B.1.351 | Beta | Nessuna variazione | Nessuna variazione |
| P.1 | Gamma | Nessuna variazione | Nessuna variazione |
| B.1.617.2 | Delta | Nessuna variazione | Nessuna variazione |
| AY.1 e AY.2 | Delta [+K417N] | Nessuna variazione | Non testato |
| AY.4.2 | Delta [+] | Nessuna variazione | Non testato |
| B.1.427/B.1.429 | Epsilon | Nessuna variazione | Non testato |
| B.1.526 | Iota | Nessuna variazione | Non testato |
| B.1.617.1 | Kappa | Nessuna variazione | Nessuna variazione |
| C.37 | Lambda | Nessuna variazione | Non testato |
| B.1.621 | Mu | Nessuna variazione | Non testato |
| B.1.1.529/BA.1 | Omicron | Nessuna variazione | Non testato |
| BA.1.1 | Omicron | Nessuna variazione | Non testato |
| BA.2 | Omicron | 16 | 15,7 |
| BA.2.12.1 | Omicron | 16,6 | 25,1 |
| BA.2.75 | Omicron | 8,3 | Non testato |
| BA.3 | Omicron | 7,3 | Non testato |
| BA.4 | Omicron | 21,3 | 48,4 |
| BA.5 | Omicron | 22,6 | 21,6 |
| XD | Nessuna ^b | Non testato | Nessuna variazione |

^a In base alla variazione di EC₅₀ rispetto al *wild-type*. Nessuna variazione: variazione ≤5 volte dell'EC₅₀ rispetto al *wild-type*.

^b La variante non è stata denominata dall'OMS.

Resistenza antivirale

Studi su colture cellulari. Non è stato osservato alcun *breakthrough* virale quando il virus è stato fatto propagare per 10 passaggi (34 giorni) in presenza di una concentrazione fissa di anticorpo alla più

bassa concentrazione testata (~10x EC₅₀). Forzando l'emergere di varianti di resistenza attraverso un metodo di selezione a concentrazione crescente si è identificato E340A come mutante di resistenza a sotrovimab (*mAb resistance mutant*, MARM). È emersa una sostituzione E340A nella selezione in coltura cellulare del virus resistente e ha avuto una riduzione dell'attività di oltre 100 volte in un test pseudotipizzato delle particelle virali (VLP).

Utilizzando le proteine spike Wuhan-Hu-1, Omicron BA.1, e Omicron BA.2 sono state eseguite valutazioni VLP pseudotipizzate in coltura cellulare. I polimorfismi di sequenza dell'epitopo K356T, P337H/K/L/R/T, E340A/K/G/I/Q/V, T345P e L441N nella proteina spike Wuhan-Hu-1 hanno conferito una ridotta suscettibilità a sotrovimab sulla base dell'aumento osservato del valore EC₅₀ (mostrato tra parentesi): 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) e P337H (5,13). Le seguenti sostituzioni degli epitopi P337H (>631), K356T (>631), P337S (>609), E340D (>609) e V341F (5,89) nella variante spike Omicron BA.1 e P337H (>117), P337S (>117), P337T (>117), E340D (>117), E340G (>117), K356T (>117) e K440D (5,13) nella variante spike Omicron BA.2 hanno conferito una ridotta suscettibilità a sotrovimab sulla base dell'aumento osservato del valore di EC₅₀ (indicato tra parentesi).

Studi clinici. Nello studio COMET-ICE sono stati osservati virus SARS-CoV-2 con sostituzioni, al basale e indotte dal trattamento, in posizioni aminoacidiche associate a una ridotta suscettibilità a sotrovimab in vitro (Tabella 3). Dei 32 pazienti trattati con sotrovimab con una sostituzione rilevata nelle posizioni aminoacidiche 337 e/o 340 in qualsiasi visita al basale o successiva al basale, solo 1 ha raggiunto l'endpoint primario di progressione del ricovero ospedaliero per >24 ore per la gestione acuta di qualsiasi malattia o morte per qualsiasi causa fino al 29° giorno. In questo paziente è stata rilevata la presenza di E340K dopo il basale ed è stato infettato con la variante Epsilon di SARS-CoV-2.

Tabella 3. Sostituzioni al basale e indotte dal trattamento rilevate nei pazienti trattati con sotrovimab in posizioni aminoacidiche associate a una ridotta suscettibilità a sotrovimab

| Studio clinico | Basale ^a | | Indotte dal trattamento ^b | |
|----------------|---------------------|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| | Sostituzioni | Frequenza, % (n/N) | Sostituzioni | Frequenza, % (n/N) |
| COMET-ICE | P337H, E340A | 1,3% (4/307) | P337L/R, E340A/K/V | 14,1% (24/170) |

^an = numero di pazienti trattati con sotrovimab con una sostituzione al basale rilevata nelle posizioni aminoacidiche 337 o 340 di spike; N = numero totale di pazienti trattati con sotrovimab con risultati di sequenza al basale.

^bn = numero di pazienti trattati con sotrovimab con sostituzioni emerse dal trattamento in posizioni aminoacidiche 337 o 340 di spike; N = numero totale di pazienti trattati con sotrovimab con risultati di sequenza appaiati al basale e post-basale.

Efficacia clinica

Lo studio 214367 (COMET-ICE) era uno studio di fase II/III randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo che ha valutato sotrovimab come trattamento per COVID-19 in pazienti adulti non ospedalizzati, non vaccinati, che non richiedevano alcuna forma di ossigeno supplementare all'ingresso nello studio. Lo studio ha incluso pazienti con sintomi insorti entro ≤ 5 giorni e infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio ed è stato condotto quando il virus *wild-type* Wuhan-Hu-1 era predominante e le varianti Alpha ed Epsilon erano le più frequenti. I pazienti eleggibili avevano almeno uno dei seguenti fattori di rischio: diabete, obesità (indice di massa corporea - IMC>30),

malattia renale cronica, insufficienza cardiaca congestizia, malattia polmonare ostruttiva cronica, oppure asma da moderata a severa, o avevano un'età pari o superiore a 55 anni.

I pazienti sono stati randomizzati a una singola infusione di 500 mg di sotrovimab (N=528) o placebo (N=529) nell'arco di 1 ora. Nella popolazione Intent to Treat (ITT) al giorno 29, il 46% era di sesso maschile e l'età mediana era di 53 anni (range: 17-96); il 20% dei pazienti aveva 65 anni o più e l'11% aveva più di 70 anni. Il trattamento è stato somministrato entro 3 giorni dalla comparsa dei sintomi di COVID-19 nel 59% dei pazienti, e il 41% è stato trattato entro 4-5 giorni. I quattro fattori di rischio o comorbidità predefiniti più comuni erano l'obesità (63%), l'età pari a 55 anni o più (47%), il diabete che necessita di trattamento farmacologico (22%) e l'asma da moderata a severa (17%).

La riduzione del rischio relativo aggiustato di ospedalizzazione o morte entro il giorno 29 nella popolazione ITT era del 79% (IC al 95%: 50%, 91%). La differenza è stata determinata dai tassi di ospedalizzazione e nessun decesso è stato registrato nel braccio sotrovimab rispetto a due decessi nel braccio placebo fino al giorno 29. Nessun paziente nel braccio sotrovimab, contro 14 nel braccio placebo, ha avuto bisogno di ossigeno ad alto flusso o ventilazione meccanica fino al giorno 29.

Tabella 4. Risultati dell'analisi ad interim degli endpoint primari e secondari nella popolazione ITT (COMET-ICE)

| | Sotrovimab (infusione ev 500 mg) N=528 | Placebo N=529 |
|--|--|------------------|
| Endpoint primario | | |
| Progressione di COVID-19 definita come ospedalizzazione per >24 ore per la gestione in acuto di qualsiasi aggravamento o morte per qualsiasi causa (entro il giorno 29). | | |
| Proporzione (n, %) ^b | 6 (1%) | 30 (6%) |
| Riduzione del rischio relativo aggiustato (IC al 95%) | 79% (50%, 91%) | |
| Valore di p | <0,001 | |
| Endpoint secondari | | |
| Progressione a crisi respiratoria da COVID-19 severa e/o critica (giorno 29)^b | | |
| Proporzione (n,%) | 7 (1%) | 28 (5%) |
| Riduzione del rischio relativo aggiustato (IC al 95%) | 74% (41%, 88%) | |
| Valore di p | 0,002 | |
| ^a Nessun partecipante ha avuto necessità di permanere in un'unità di terapia intensiva (<i>Intensive Care Unit - ICU</i>) nel braccio sotrovimab rispetto a 9 partecipanti nel braccio placebo. | | |
| ^b Progressione a crisi respiratoria da COVID-19 severa e/o critica definita dalla richiesta di ossigeno supplementare (cannule nasali/ maschera facciale a basso flusso, ossigeno ad alto flusso, ventilazione non invasiva, ventilazione meccanica o ossigenazione extracorporea a membrana [ECMO]). | | |

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xevudy in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Sulla base di analisi non compartimentali, dopo un'infusione endovenosa della durata di 1 ora di 500 mg la media geometrica della C_{max} era di 165 $\mu\text{g/mL}$ ($N = 360$, CVb% 36,2), e la media geometrica della concentrazione al giorno 29 era di 40,3 $\mu\text{g/mL}$ ($N = 469$, CVb% 39,7).

Distribuzione

Sulla base dell'analisi non compartimentale, la media del volume di distribuzione allo stato stazionario era di 7 L.

Biotrasformazione

Sotrovimab è degradato da enzimi proteolitici che sono ampiamente distribuiti nell'organismo.

Eliminazione

Sulla base dell'analisi non compartimentale, la clearance media sistemica (CL) era di 90,3 mL/giorno, con un'emivita terminale mediana di circa 56,5 giorni.

Popolazioni speciali

Anziani

Sulla base di analisi farmacocinetiche di popolazione, non vi è stata alcuna differenza nella farmacocinetica di sotrovimab nei pazienti anziani.

Compromissione renale

Sotrovimab è troppo grande per essere escreto per via renale, quindi non ci si aspetta che la compromissione renale abbia alcun effetto sull'eliminazione. Inoltre, sulla base di analisi farmacocinetiche di popolazione, non vi è stata alcuna differenza nella farmacocinetica di sotrovimab in pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

Compromissione epatica

Sotrovimab viene degradato da enzimi proteolitici ampiamente distribuiti, non limitati al tessuto epatico, pertanto non ci si aspetta che i cambiamenti nella funzione epatica abbiano alcun effetto sull'eliminazione. Inoltre, sulla base di analisi farmacocinetiche di popolazione, non vi è stata alcuna differenza nella farmacocinetica di sotrovimab in pazienti con aumenti di alanina aminotransferasi da lievi a moderati (da 1,25 a $< 5 \times \text{ULN}$).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di sotrovimab non è stata valutata in pazienti di età inferiore a 18 anni.

La dose raccomandata per gli adolescenti a partire da 12 anni e con un peso corporeo di 40 kg dovrebbe risultare in concentrazioni sieriche di sotrovimab simili a quelle degli adulti sulla base di un approccio di scala allometrica, che tiene conto degli effetti delle variazioni di peso corporeo associate all'età sulla clearance e sul volume di distribuzione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi/mutagenesi

Non sono stati condotti studi di genotossicità e carcinogenesi con sotrovimab.

Tossicità della riproduzione

Non sono stati condotti studi non clinici di tossicità della riproduzione e dello sviluppo con sotrovimab.

Tossicologia animale e farmacologia

Non è stata identificata alcuna tossicità con sotrovimab in uno studio tossicologico con infusione endovenosa a dosi ripetute, condotto su scimmie cynomolgus e della durata di 2 settimane, in cui sono stati valutati un periodo di recupero di 105 giorni a dosi fino a 500 mg/kg, il livello senza effetti avversi osservati (NOAEL) e la dose più alta. I valori C_{max} e AUC dell'esposizione totale [somma di AUC_{0-168h} dopo la dose 1 e $AUC_{0-ultima}$ dopo la dose 2 (Giorno 8)] al NOAEL di 500 mg/kg erano rispettivamente pari a 13 500 $\mu\text{g/mL}$ e 216 000 $\mu\text{g/mL}$ giorno*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Istidina cloruro monoidrato
Saccarosio
Polisorbato 80
Metionina
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

2 anni.

Soluzione per infusione dopo diluizione

La soluzione diluita è destinata ad essere utilizzata immediatamente. Se dopo la diluizione la somministrazione immediata non è possibile, la soluzione diluita può essere conservata a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un massimo di 6 ore o in frigorifero (2 °C - 8 °C) per un massimo di 24 ore dal momento della diluizione fino alla fine della somministrazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino monouso da 10 mL in vetro borosilicato trasparente, con tappo in elastomero di clorobutile grigio laminato con fluoropolimero, sigillato con un cappuccio flip-off in alluminio.

Confezione: 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Sotrovimab deve essere preparato da un operatore sanitario qualificato utilizzando tecniche asettiche.

Preparazione per la diluizione

1. Rimuovere un flaconcino di sotrovimab dal frigorifero dove è stato conservato (2 °C – 8 °C) e lasciarlo stabilizzare a temperatura ambiente, al riparo dalla luce, per circa 15 minuti.
2. Ispezionare visivamente il flaconcino per rilevare la presenza di particelle e verificare che non vi siano danni visibili al flaconcino. Se il flaconcino risulta inutilizzabile, eliminarlo e ripetere la preparazione con un nuovo flaconcino.
3. Ruotare delicatamente il flaconcino diverse volte prima dell'uso senza creare bolle d'aria. Non scuotere o agitare energicamente il flaconcino.

Istruzioni per la diluizione

1. Prelevare e scartare 8 mL da una sacca per infusione contenente 50 mL o 100 mL di cloruro di sodio alla concentrazione di 9 mg/mL (0.9%) o di glucosio al 5% per preparazioni iniettabili.
2. Prelevare 8 mL dal flaconcino di sotrovimab.
3. Iniettare gli 8 mL di sotrovimab nella sacca per infusione attraverso il setto.
4. Eliminare ogni residuo inutilizzato nel flaconcino. Il flaconcino è monouso e va usato solo per un singolo paziente.
5. Prima dell'infusione, agitare delicatamente la sacca per infusione, avanti e indietro per 3-5 volte. Non capovolgere la sacca per infusione. Evitare la formazione di bolle d'aria.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1562/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 dicembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

Oppure

Samsung Biologics Co., Ltd.,
300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon 21987,
Repubblica di Corea

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell' Agenzia europea dei medicinali;
 - ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xevudy 500 mg concentrato per soluzione per infusione
sotrovimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun flaconcino contiene 500 mg di sotrovimab in 8 mL (62,5 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: istidina, istidina cloruro monoidrato, saccarosio, polisorbato 80, metionina, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Premere qui per aprire

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1562/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Xevudy 500 mg concentrato sterile
sotrovimab
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso e.v.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente
Xevudy 500 mg concentrato per soluzione per infusione
sotrovimab

▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale.** Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.
-

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xevudy e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Xevudy
3. Come viene somministrato Xevudy
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xevudy
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xevudy e a cosa serve

Xevudy contiene il principio attivo sotrovimab. Sotrovimab è un *anticorpo monoclonale*, un tipo di proteina progettata per riconoscere un bersaglio specifico sul virus SARS-CoV-2, il virus che causa COVID-19.

Xevudy è usato per trattare COVID-19 negli adulti e negli adolescenti (a partire dai 12 anni di età e con un peso corporeo di almeno 40 kg). Ha come bersaglio la proteina spike di cui il virus si serve per agganciarsi alle cellule, impedendo al virus di penetrare nella cellula e generare nuovi virus. Impedendo al virus di moltiplicarsi nell'organismo, Xevudy può aiutare l'organismo a superare l'infezione ed evitare che ci si ammali gravemente.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Xevudy

Non le deve essere somministrato Xevudy:

- se è allergico a sotrovimab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- ➔ **Verifichi con il medico** se pensa che ciò si applichi anche a lei

Avvertenze e precauzioni

Reazioni allergiche

Xevudy può causare reazioni allergiche.

- ➔ Vedere "Reazioni allergiche" al paragrafo 4.

Reazioni correlate all'infusione

Xevudy può causare reazioni correlate all'infusione.

➔ Vedere "Reazioni correlate all'infusione" al paragrafo 4.

Bambini e adolescenti

Xevudy non deve essere somministrato a bambini o adolescenti di età inferiore a 12 anni o di peso corporeo inferiore a 40 kg.

Altri medicinali e Xevudy

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso **una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico** prima che le venga somministrato Xevudy.

Il medico le indicherà se i benefici del trattamento con Xevudy sono maggiori dei probabili rischi per lei e il suo bambino.

Non è noto se i componenti di Xevudy possano passare nel latte materno. **Se sta allattando con latte materno, consulti il medico prima** che le venga somministrato Xevudy.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non ci si attende che Xevudy influenzi la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. Come viene somministrato Xevudy

La dose raccomandata per adulti e adolescenti (a partire dai 12 anni di età e con un peso corporeo di almeno 40 kg) è:

- 500 mg (un flaconcino)

Il medicinale verrà preparato in una soluzione e le verrà somministrato tramite una flebo (*infusione*) in una vena da un medico o da un infermiere. Saranno necessari 30 minuti per ricevere l'intera dose di medicinale. Sarà monitorato durante e per almeno 1 ora dopo la somministrazione del trattamento.

Le "Istruzioni per gli operatori sanitari" che seguono forniscono i dettagli per il medico, il farmacista o l'infermiere su come l'infusione di Xevudy viene preparata e somministrata.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche

Le reazioni allergiche a Xevudy sono **comuni** e interessano fino a 1 persona su 10.

Raramente queste reazioni allergiche possono essere gravi (*anafilassi*) e interessare fino a 1 persona su 1000 (**rara**). Se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi dopo aver ricevuto Xevudy potrebbe avere una reazione allergica e deve **richiedere immediatamente assistenza medica**:

- eruzione cutanea (*orticaria*) o rossore
- prurito
- gonfiore, a volte del viso o della bocca (*angioedema*)
- respiro molto affannoso, tosse o difficoltà a respirare
- debolezza o confusione mentale improvvisi (può portare alla perdita di coscienza o a cadute).

Reazioni correlate all'infusione

Reazioni di tipo allergico quando si riceve un'infusione sono **comuni** e interessano fino a 1 persona su 10. Queste di solito si sviluppano entro pochi minuti od ore, ma possono svilupparsi fino a 24 ore dopo il trattamento o più tardi. I possibili sintomi sono presentati di seguito. Se manifesta uno dei seguenti sintomi dopo aver ricevuto Xevudy, potrebbe avere una reazione correlata all'infusione e deve **richiedere immediatamente assistenza medica**:

- vampate
- brividi
- febbre
- difficoltà a respirare
- battito cardiaco veloce
- calo della pressione sanguigna

Altri effetti indesiderati

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- respiro affannoso (*dispnea*).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xevudy

Gli operatori sanitari che si prendono cura di lei sono responsabili di conservare questo medicinale e di smaltire correttamente qualsiasi prodotto inutilizzato.

Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non congelare.

Prima di diluire:

- conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C)
- conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

Una volta diluito, questo medicinale è destinato ad essere usato immediatamente. Se dopo la diluizione la somministrazione immediata non è possibile, la soluzione diluita può essere conservata a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un massimo di 6 ore o in frigorifero (2 °C – 8 °C) per un massimo di 24 ore dal momento della diluizione fino alla fine della somministrazione.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xevudy

- Il principio attivo è sotrovimab. Ogni flaconcino contiene 500 mg di sotrovimab in 8 mL di concentrato.
- Gli altri componenti sono istidina, istidina cloruro monoidrato, saccarosio, polisorbato 80, metionina e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Xevudy e contenuto della confezione

Xevudy è un liquido chiaro, incolore o da giallo a marrone, fornito in un flaconcino di vetro monouso con un tappo di gomma e una sovrasiellatura di alluminio flip-off. Ogni confezione contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

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
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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato in (mese AAAA)

Altre fonti d'informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

Si prega di fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto per ulteriori informazioni.

Il trattamento deve essere preparato da un operatore sanitario qualificato utilizzando una tecnica asettica.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Preparazione per la diluizione

1. Rimuovere un flaconcino di sotrovimab dal frigorifero (2 °C – 8 °C). Lasciare che si stabilizzi a temperatura ambiente, al riparo dalla luce, per circa 15 minuti.
2. Ispezionare visivamente il flaconcino per assicurarsi che sia privo di particelle e che non vi siano danni visibili al flaconcino. Se il flaconcino risulta inutilizzabile, eliminarlo e ripetere la preparazione con un nuovo flaconcino.
3. Ruotare delicatamente il flaconcino diverse volte prima dell'uso senza creare bolle d'aria. Non scuotere o agitare energicamente il flaconcino.

Istruzioni per la diluizione

1. Prelevare e scartare 8 mL da una sacca per infusione contenente 50 mL o 100 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di glucosio al 5% per preparazioni iniettabili.
2. Prelevare 8 mL dal flaconcino di sotrovimab.
3. Iniettare gli 8 mL di sotrovimab nella sacca per infusione attraverso il setto.
4. Eliminare ogni residuo inutilizzato nel flaconcino. Il flaconcino è monouso e deve essere usato solo per un paziente.
5. Prima dell'infusione, agitare delicatamente la sacca per infusione, avanti e indietro per 3-5 volte. Non capovolgere la sacca per infusione. Evitare la formazione di bolle d'aria.

La soluzione diluita di sotrovimab è destinata ad essere utilizzata immediatamente. Se dopo la diluizione non è possibile la somministrazione immediata, la soluzione diluita può essere conservata a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un massimo di 6 ore o in frigorifero (2 °C – 8 °C) fino a 24 ore dal momento della diluizione fino alla fine della somministrazione.

Istruzioni per la somministrazione

1. Collegare un set di infusione alla sacca per infusione utilizzando un tubo di diametro standard. Si raccomanda di somministrare la soluzione di dosaggio endovenosa con un filtro in linea da 0,2 µm.
2. Effettuare la preparazione (*priming*) del set per infusione.
3. Somministrare come infusione endovenosa per 30 minuti a temperatura ambiente.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.