

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Xevudy 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 500 mg sotrovimaba v 8 ml (62,5 mg/ml).

Sotrovimab je monoklonsko protitelo (IgG1, kappa), pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary) s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra, brezbarvna ali rumena do rjava raztopina, brez vidnih delcev, s pH približno 6 in osmolalnostjo približno 290 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xevudy je indicirano za zdravljenje odraslih in mladostnikov (starih 12 let in več in s telesno maso vsaj 40 kg) s koronavirusno boleznijo 2019 (COVID-19), ki ne potrebujejo dodatka kisika in ki imajo povečano tveganje za napredovanje v hudo obliko COVID-19 (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Xevudy je treba aplicirati v zdravstvenih ustanovah, v katerih je možno bolnike spremljati med dajanjem zdravila in vsaj eno uro po njem (glejte poglavje 4.4).

Priporočljivo je, da se zdravilo Xevudy aplicira v 5 dneh od pojava simptomov COVID-19 (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki (nad 12 let in nad 40 kg telesne mase)

Priporočeni odmerek je ena 500 mg intravenska infuzija, ki se da po redčenju (glejte poglavji 4.4 in 6.6).

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Xevudy pri otrocih, starih do 12 let, ali s telesno maso manj kot 40 kg, še nista bili dokazani (glejte poglavje 5.2). Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

To zdravilo je treba pred dajanjem razredčiti.

Po redčenju je priporočljivo, da se raztopino infundira v trajanju 30 minut, z uporabo 0,2- μ m linijskega filtra.

Zdravila Xevudy se ne sme dajati kot hitro intravensko infuzijo ali bolusno injekcijo.

Za navodila glede redčenja zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivostne reakcije vključno z anafilaksijo

Pri dajanju sotrovimaba so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo znaki ali simptomi klinično pomembne preobčutljivostne reakcije ali anafilaksije, je treba takoj prekiniti infundiranje in uvesti ustrezno zdravljenje in/ali podporne ukrepe.

Reakcije, povezane z infundiranjem

Pri intravenskem dajanju monoklonskih protiteles so opazili reakcije, povezane z infundiranjem (glejte poglavje 4.8). Te reakcije so lahko resne ali življenjsko ogrožujoče. Če se pojavijo reakcije, povezane z infundiranjem, se lahko infundiranje prekine, upočasnijo ali ukine.

Protivirusna odpornost

Klinični pomen opaženega zmanjšanja nevtralizacije *in vitro* proti Omicron BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.3, BA.4 in BA.5 ni znan (glejte poglavje 5.1).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Sotrovimab se ne izloča preko ledvic in se ne presnavlja z encimi citokroma P450 (CYP); zato medsebojna delovanja z zdravili, ki se izločajo skozi ledvice ali so substrati, induktorji ali zaviralci encimov CYP, niso verjetna.

Farmakodinamične interakcije

In vitro farmakodinamične študije niso pokazale antagonizma med sotrovimabom in remdesivirjem ali bamlanivimabom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi sotrovimaba pri nosečnicah. Študije na živalih niso bile ocenjene glede vpliva za razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). V testu navzkrižno reaktivne vezave ob uporabi niza beljakovin, obogatenih s humanimi embriofetalnimi beljakovinami, niso zaznali vezave izven tarče. Ker je sotrovimab humani imunoglobulin G (IgG), ima potencial za prehod skozi placento z matere na razvijajoči se plod. Možna korist ali tveganje zdravljenja s sotrovimabom zaradi prehoda skozi placento na razvijajoči se plod nista znana.

Sotrovimab se lahko uporablja med nosečnostjo le, če pričakovana korist za mater opravičuje možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se sotrovimab po vnosu izloča v materinem mleku pri človeku ali sistemsko absorbira. Dajanje sotrovimaba med dojenjem se lahko pretehta, če je to klinično indicirano.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih sotrovimaba na moško in žensko plodnost pri človeku. Učinki na moško in žensko plodnost v študijah na živalih niso bili ovrednoteni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Xevudy nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost 500-mg odmerka sotrovimaba so ovrednotili v s placebom nadzorovani randomizirani študiji pri 1049 nehospitaliziranih bolnikih s COVID-19 (COMET-ICE) (glejte poglavje 5.1). Najpogostejši neželeni učinki so bili preobčutljivostne reakcije (2 %) in reakcije, povezane z infundiranjem (1 %). Najresnejši neželeni učinek je bila anafilaksija (0,05 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki v Preglednici 1 so navedeni po organskem sistemu in pogostnosti. Pogostnosti so navedene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivostne reakcije ^a Anafilaksija	Pogosti Redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Dispneja	Občasni
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Reakcije, povezane z infundiranjem	Pogosti

^a Na primer izpuščaj in bronhospazem. Znak preobčutljivostnih reakcij je lahko tudi srbenje.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije, povezane z infundiranjem

Reakcije, povezane z infundiranjem, so lahko hude ali življenjsko ogrožujoče (gletje poglavje 4.4). Znaki in simptomi reakcij, povezanih z infundiranjem, lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, oteženo dihanje, zmanjšano saturacijo s kisikom, mrzlico, navzeo, aritmijo (npr. atrijsko fibrilacijo), tahikardijo, bradikardijo, bolečino ali neugodje v prsnem košu, šibkost, spremenjeno duševno stanje, glavobol, bronhospazem, hipotenzijo, hipertenzijo, angioedem, draženje v grlu, izpuščaj, vključno z urtikarijo, srbenje, mialgijo, omotico, utrujenost in diaforezo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni posebnega zdravljenja za preveliko odmerjanje sotrovimaba. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba bolnika zdraviti podporno z ustreznim spremljanjem po potrebi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: protivirusna monoklonska protitelesa, oznaka ATC: J06BD05

Mehanizem delovanja

Sotrovimab je humani IgG1 mAb, ki se veže na zelo ohranjen epitop na receptorju proteina bodice, ki je vezavno mesto za SARS-CoV-2.

Protivirusna aktivnost

Sotrovimab je nevtraliziral divji tip virusa SARS-CoV-2 *in vitro*, s koncentracijo, ki izzove 50 % maksimalnega učinka (EC₅₀), 100,1 ng/ml.

Preglednica 2: Podatki o nevtralizaciji različic SARS-CoV-2 s sotrovimabom

Različica SARS-CoV-2		Zmanjšanje dovzetnosti (-krat) ^a	
Sev	Nomenklatura WHO	Psevdotipizirani virus	Avtentični virus
B.1.1.7	Alfa	Ni sprememb	Ni sprememb
B.1.351	Beta	Ni sprememb	Ni sprememb
P.1	Gama	Ni sprememb	Ni sprememb
B.1.617.2	Delta	Ni sprememb	Ni sprememb
AY.1 in AY.2	Delta [+K417N]	Ni sprememb	Ni testirano
AY.4.2	Delta [+]	Ni sprememb	Ni testirano
B.1.427/B.1.429	Epsilon	Ni sprememb	Ni testirano
B.1.526	Jota	Ni sprememb	Ni testirano
B.1.617.1	Kapa	Ni sprememb	Ni sprememb
C.37	Lambda	Ni sprememb	Ni testirano
B.1.621	Mi	Ni sprememb	Ni testirano
B.1.1.529/BA.1	Omikron	Ni sprememb	Ni sprememb
BA.1.1	Omikron	Ni sprememb	Ni sprememb
BA.2	Omikron	16	15,7
BA.2.12.1	Omikron	16,6	25,1
BA.2.75	Omikron	8,3	Ni testirano
BA.3	Omikron	7,3	Ni testirano
BA.4	Omikron	21,3	48,4
BA.5	Omikron	22,6	21,6
XD	Ni ^b	Ni testirano	Ni sprememb

^a Na podlagi večkratnika spremembe vrednosti EC₅₀ v primerjavi z divjim tipom. Ni sprememb: ≤5-kratna sprememba vrednosti EC₅₀ v primerjavi z divjim tipom.

^b Različice WHO ni poimenovala.

Protivirusna odpornost

Študije celičnih kultur: Pri pasažiranju virusa v obsegu 10 pasaž (34 dni) v prisotnosti stalne koncentracije protiteles pri najmanjši testirani koncentraciji (~10 x EC₅₀) niso opazili virusnega preboja. S forsiranjem nastanka rezistentnih različic s selekcijsko metodo povečevanja koncentracije so identificirali E340A kot mutant z odpornostjo na monoklonsko protitelo sotrovimab (MARM - mAb resistance mutant). Substitucija E340A se je pojavila v selekciji celične kulture rezistentnega virusa in je imela > 100-krat zmanjšano aktivnost v testu psevdotipiziranih virusom podobnih delcev (VLP - virus-like particle).

Ocena psevdotipiziranih VLP v celični kulturi je bila izvedena s proteini bodice Wuhan-Hu-1, Omikron BA.1 in Omikron BA.2. Polimorfizmi sekvence epitopa K356T, P337H/K/L/R/T, E340A/K/G/I/Q/V, T345P in L441N v bodici Wuhan-Hu-1 povzročajo zmanjšano dovzetnost za sotrovimab, na osnovi opaženega večkratnika povečanja vrednosti EC₅₀ (prikazano v oklepajih): 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) in P337H (5,13). Sledeče substitucije epitopov povzročajo zmanjšano dovzetnost za sotrovimab, na osnovi opaženega večkratnika povečanja vrednosti EC₅₀, (prikazano v oklepajih): P337H (> 631), K356T (> 631), P337S (> 609), E340D (> 609) in V341F (5,89) v različici bodice Omikron BA.1 ter P337H (> 117), P337S (> 117), P337T (> 117), E340D (> 117), E340G (> 117), K356T (> 117) in K440D (5,13) v različici bodice Omikron BA.2.

Klinične študije: V študiji COMET-ICE so bili *in vitro* zaznani virusi SARS-CoV-2 z izhodiščnimi in med zdravljenjem nastalimi substitucijami na aminokislinskih položajih, povezanih z zmanjšano dovzetnostjo za sotrovimab (Preglednica 3). Med 32 bolniki, zdravljenimi s sotrovimabom, pri katerih so opazili substitucijo na aminokislinskem položaju 337 in/ali 340 pri katerem koli obisku, ob izhodišču ali po izhodišču, je samo eden dosegel primarni opazovani dogodek napredovanja bolezni, t.j. hospitalizacijo za >24 ur za akutno zdravljenje katere koli bolezni ali smrt zaradi katerega koli vzroka do 29. dne. Ta bolnik je imel substitucijo E340K zaznano po izhodišču in je bil okužen z različico Epsilon virusa SARS-CoV-2.

Preglednica 3. Izhodiščne in med zdravljenjem nastale substitucije, zaznane pri bolnikih, zdravljenih s sotrovimabom na aminokislinskih položajih, povezanih z zmanjšano dovzetnostjo za sotrovimab

Klinična študija	Izhodiščne ^a		Med zdravljenjem nastale ^b	
	substitucije	pogostnost, % (n/N)	substitucije	pogostnost, % (n/N)
COMET-ICE	P337H, E340A	1,3 % (4/307)	P337L/R, E340A/K/V	14,1 % (24/170)

^an = število bolnikov, zdravljenih s sotrovimabom, z izhodiščno substitucijo, zaznano na aminokislinskih položajih bodice 337 ali 340; N = skupno število bolnikov, zdravljenih s sotrovimabom, z rezultati sekvenciranja ob izhodišču.

^bn = število bolnikov, zdravljenih s sotrovimabom, z med zdravljenjem nastalo substitucijo, zaznano na aminokislinskih položajih bodice 337 ali 340; N = skupno število bolnikov, zdravljenih s sotrovimabom, z rezultati sekvenciranja tako ob izhodišču kot po izhodišču.

Klinična učinkovitost

Študija 214367 (COMET-ICE) je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija faze II/III, ki je ocenjevala sotrovimab kot zdravljenje COVID-19 pri nehospitaliziranih, necepljenih odraslih bolnikih, ki niso potrebovali nobene oblike dodatka kisika ob vstopu v študijo. Študija je vključevala bolnike s simptomi ≤ 5 dni in laboratorijsko potrjeno okužbo s SARS-CoV-2 in je bila izvedena, ko je prevladoval divji tip virusa Wuhan-Hu-1, z najvišjo pogostostjo variant Alpha in Epsilon. Primerni bolniki so imeli vsaj 1 od naslednjega: diabetes, debelost (ITM > 30), kronično bolezen ledvic, kongestivno srčno popuščanje, kronično obstruktivno pljučno bolezen ali zmerno do hudo astmo, ali so bili stari 55 let in več.

Bolniki so bili randomizirani na enkratno 500 mg infuzijo sotrovimaba (N = 528) ali placebo (N = 529) v trajanju 1 ure. V populaciji z namenom zdravljenja (ITT - Intent to Treat) na 29. dan je bilo 46 % moških in mediana starost je bila 53 let (razpon: 17 – 96), z 20 % starih 65 let ali več in 11 % nad 70 let. 59 % jih je zdravljenje prejelo v 3 dneh po začetku simptomov COVID-19, 41 % pa v 4 – 5 dneh. Štirje najpogostejši predhodno definirani dejavniki tveganja ali spremljajoče bolezni so bili debelost (63 %), starost 55 let ali več (47 %), diabetes, ki zahteva zdravila (22 %) in zmerna do huda astma (17 %).

Prilagojeno zmanjšanje relativnega tveganja za hospitalizacijo ali smrt na 29. dan v populaciji ITT je bilo 79 % (95 % IZ: 50 %, 91 %). Razlika je bila v stopnji hospitalizacije, brez smrti v skupini s sotrovimabom in dvema smrtima v skupini s placebo do 29. dneva. Do 29. dneva noben bolnik v skupini s sotrovimabom ni potreboval kisika z visokim pretokom ali mehanske ventilacije, v skupini s placebo pa je to potrebovalo 14 bolnikov.

Preglednica 4: Izidi primarnih in sekundarnih ciljev v ITT populaciji (COMET-ICE)

	Sotrovimab (500 mg i.v. infuzija) N = 528	Placebo N = 529
Primarni opazovani dogodek		
Napredovanje COVID-19, definirano s hospitalizacijo za > 24 ur za akutno zdravljenje ali katero koli bolezen ali smrt iz katerega koli razloga (29. dan)		
Razmerje (n, %) ^a	6 (1 %)	30 (6 %)
Prilagojeno zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ)	79 % (50 %, 91 %)	
p-vrednost	< 0,001	
Sekundarni opazovani dogodek		
Napredovanje v razvoj hudega in/ali kritičnega respiratornega COVID-19 (29. dan)^b		
Razmerje (n, %)	7 (1 %)	28 (5 %)
Prilagojeno zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ)	74 % (41 %, 88 %)	
p-vrednost	0,002	
^a Nobeden od udeležencev v skupini s sotrovimabom ni potreboval hospitalizacije v enoti intenzivne nege, v skupini s placebo pa je to potrebovalo 9 udeležencev.		
^b Napredovanje v razvoj hudega in/ali kritičnega respiratornega COVID-19, ki je definirano kot potreba po dodatku kisika (z nizkim pretokom preko nosne kanile/obrazne maske, kisik z visokim pretokom, ne-invazivna ventilacija, mehanska ventilacija ali zunajtelesno membransko dovajanje kisika (ECMO - extracorporeal membrane oxygenation)).		

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Xevudy za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju COVID-19 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Na podlagi nerazdelčnih analiz je bila po enourni i.v. infuziji 500 mg geometrična srednja C_{max} 165 µg/ml (N = 360, CVb % 36,2), geometrična srednja koncentracija na 29. dan pa je bila 40,3 µg/ml (N = 469, CVb % 39,7).

Porazdelitev

Na osnovi nerazdelčne analize je bil povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 7 l.

Biotransformacija

Sotrovimab razgradijo proteolitični encimi, ki so obsežno porazdeljeni v telesu.

Izločanje

Na osnovi nerazdelčne analize je bil povprečni sistemski očistek (CL) 90,3 ml/dan, s povprečnim končnim razpolovnim časom približno 56,5 dni.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Na osnovi populacijske farmakokinetične analize ni bilo razlik v farmakokinetiki sotoxvimaba pri starejših bolnikih.

Okvara ledvic

Sotoxvimab je prevelik, da bi se izločal skozi ledvice, zato se ne pričakuje, da bi imela okvara ledvic kakršen koli vpliv na izločanje. Poleg tega na osnovi farmakokinetične analize ni bilo razlik v farmakokinetiki sotoxvimaba pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic.

Okvara jeter

Sotoxvimab razgradijo obsežno porazdeljeni proteolitični encimi, ki niso omejeni na jetrno tkivo, zato se ne pričakuje, da bi spremembe v delovanju jeter vplivale na izločanje. Poleg tega na osnovi farmakokinetične analize ni bilo razlik v farmakokinetiki sotoxvimaba pri bolnikih z blagim ali zmernim povišanjem alanin aminotransferaze (1,25 do < 5 x ZMN).

Pediatrična populacija

Farmakokinetika sotoxvimaba ni bila ocenjena pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let. Pri priporočenem odmerku za mladostnike, stare nad 12 let in s telesno maso nad 40 kg, je pričakovati podobne serumske koncentracije sotoxvimaba kot pri odraslih, na osnovi pristopa alometričnega skaliranja, ki upošteva učinek spremembe telesne mase, povezane s starostjo, na očistek in volumen porazdelitve.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogeneza/mutogeneza

Študije genotoksičnosti in kancerogenosti s sotoxvimabom niso bile izvedene.

Toksičnost za razmnoževanje

Neklinične študije vpliva na razmnoževanje in razvoj ploda s sotoxvimabom niso bile izvedene.

Toksikologija in farmakologija pri živalih

V toksikološki študiji 2-tedenske ponavljajoče se i.v. infuzije pri opicah cynomolgus s 105-dnevnim obdobjem okrevaanja pri odmerkih do 500 mg/kg, ravno brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL) in najvišjim preizkušenim odmerkom niso ugotovili toksičnosti pri sotoxvimabu. Vrednosti C_{max} in skupne izpostavljenosti AUC [seštevek AUC_{0-168h} po prvem odmerku in $AUC_{0-zadnji}$ po drugem odmerku (8. dan)] pri NOAEL 500 mg/kg sta bili 13500 $\mu\text{g/ml}$ oziroma 216000 $\text{dan} \cdot \mu\text{g/ml}$.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Histidin

Histidinijev klorid

Saharoza

Polisorbat 80

Metionin

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

2 leti

Razredčena raztopina za infundiranje

Razredčena raztopina je namenjena za takojšnjo uporabo. Če po redčenju takojšnje dajanje ni možno, se lahko razredčeno raztopino shranjuje pri sobni temperaturi (do 25 °C) do 6 ur ali v hladilniku (2 °C do 8 °C) do 24 ur od časa redčenja do konca dajanja.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml viala iz borosilikatnega prozornega stekla tipa I za enkratno uporabo, s sivim klorobutilnim elastomernim zamaškom, laminiranim s fluoropolimerom in zapečatenim z aluminijasto snemno zaporko.

Velikost pakiranja: 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Zdravljenje mora pripraviti usposobljeno zdravstveno osebje z uporabo aseptične tehnike.

Priprava na redčenje

1. Vzemite eno vialo sotrovimaba iz hladilnika (2 °C do 8 °C). Pustite, da se viala segreje na sobno temperaturo, zaščitena pred svetlobo, približno 15 minut.
2. Vizualno preglejte vialo za zagotovitev, da ne vsebuje delcev in da ni vidnih poškodb na viali. Če opazite, da je viala neuporabna, jo zavrzite in začnite pripravo znova z novo vialo.
3. Pred uporabo vialo nežno nekajkrat zavrtite, ne da bi nastali zračni mehurčki. Ne stresajte je in ne premikajte je sunkovito.

Navodila za redčenje

1. Izvlecite in zavrzite 8 ml iz infuzijske vreče, ki vsebuje 50 ml ali 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) glukoze za injiciranje.
2. Izvlecite 8 ml iz viala sotrovimaba.
3. Injicirajte 8 ml sotrovimaba v infuzijsko vrečo preko membrane.
4. Zavrzite preostalo vsebino v viali. Viala je samo za enkratno uporabo in se lahko uporabi samo za enega bolnika.
5. Pred infundiranjem nežno zazibajte infuzijsko vrečo naprej in nazaj 3 do 5-krat. Ne obračajte infuzijske vreče. Izogibajte se nastanku zračnih mehurčkov.

Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1562/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 12. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

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

ali

Samsung Biologics Co., Ltd.,
300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon 21987,
Republika Koreja

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA VIALO

1. IME ZDRAVILA

Xevudy 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
sotrovimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 500 mg sotrovimaba v 8 ml (62,5 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: histidin, histidinijev klorid, saharozo, polisorbit 80, metionin, vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo po redčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Pritisnite tukaj za odprtje

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1562/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA ZA VIALO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Xevudy 500 mg sterilni koncentrat
sotrovimab
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

i.v. uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Xevudy 500 mg koncentrat za raztopino za infundiranje sotrovimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden prejmete to zdravilo, natančno preberite navodilo.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Xevudy in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Xevudy
3. Kako se daje zdravilo Xevudy
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xevudy
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Xevudy in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Xevudy vsebuje učinkovino sotrovimab. Sotrovimab je *monoklonsko protitelo*, vrsta beljakovine, zasnovana, da prepozna specifično tarčo na virusu SARS-CoV-2, ki povzroča bolezen COVID-19.

Zdravilo Xevudy se uporablja za zdravljenje COVID-19 pri odraslih in mladostnikih (starih 12 let ali več, ki tehtajo vsaj 40 kg). Cilja beljakovino bodice, ki jo virus uporablja za pritrditev na celice, in s tem prepreči vstop virusa v celico in nastanek novih virusov. S preprečevanjem razmnoževanja virusa v telesu lahko zdravilo Xevudy pomaga telesu, da preboli okužbo in preprečuje, da bi resno zboleli.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Xevudy

Zdravila Xevudy ne smete prejeti

- če ste alergični na sotrovimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
→ **Posvetujte se z zdravnikom**, če menite, da se to nanaša na vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Alergijske reakcije

Zdravilo Xevudy lahko povzroči alergijske reakcije.

- Glejte "Alergijske reakcije" v Poglavju 4.

Reakcije, povezane z infundiranjem

Zdravilo Xevudy lahko povzroči reakcije, povezane z infundiranjem.

- Glejte "Reakcije, povezane z infundiranjem" v Poglavju 4.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Xevudy se ne sme dati otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 12 let ali s telesno maso manj kot 40 kg.

Druga zdravila in zdravilo Xevudy

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste **noseči, menite, da bi lahko bili noseči** ali **načrtujete** zanositev, **se posvetujte z zdravnikom**, preden prejmete zdravilo Xevudy. Zdravnik vam bo svetoval, ali so koristi zdravljenja z zdravilom Xevudy večje kot možna tveganja za vas in vašega otroka.

Ni znano, ali lahko sestavine zdravila Xevudy prehajajo v materino mleko. **Če dojite, se morate posvetovati z zdravnikom**, preden prejmete zdravilo Xevudy.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi imelo zdravilo Xevudy kakršen koli vpliv na sposobnost upravljanja vozil ali strojev.

3. Kako se daje zdravilo Xevudy

Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike (stare 12 let ali več in s telesno maso vsaj 40 kg) je:

- 500 mg (ena viala)

Zdravilo bo pripravljeno v raztopino in vam ga bosta dala zdravnik ali medicinska sestra po cevki (*infuzija*) v veno. Da boste prejeli poln odmerek zdravila, bo trajalo 30 minut. Spremljali vas bodo med dajanjem zdravila in vsaj 1 uro po njem.

"Navodila za zdravstveno osebje" spodaj opisujejo podrobnosti za zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro o tem, kako se pripravi in daje infuzija zdravila Xevudy.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije na zdravilo Xevudy so **pogoste**, pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov. Redko so te alergijske reakcije lahko hude (*anafilaksija*), pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov (**redki**). Če imate po prejetju zdravila Xevudy katerega koli izmed naslednjih simptomov, imate lahko alergijsko reakcijo in morate **takoj dobiti zdravniško pomoč**:

- kožni izpuščaj, podoben koprivnici (utrikarija) ali rdečina
- srbenje
- otekanje, včasih obraza ali ust (*angioedem*)
- začnete piskajoče dihati, kašljati ali imate težave z dihanjem
- nenaden občutek šibkosti ali vrtoglavice (lahko vodi do izgube zavesti ali padcev)

Reakcije, povezane z infundiranjem

Reakcije, podobne alergijskim, so ob prejetju infuzije **pogoste**, pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov. Te se običajno razvijejo v nekaj minutah ali urah, lahko pa tudi do 24 ur po zdravljenju ali kasneje. Možni simptomi so navedeni spodaj. Če se vam po prejetju zdravila Xevudy pojavi kateri koli od naslednjih simptomov, imate lahko reakcijo, povezano z infundiranjem in morate **takoj dobiti zdravniško pomoč**:

- pordevanje
- mrzlica

- zvišana telesna temperatura
- oteženo dihanje
- pospešen srčni utrip
- padec krvnega tlaka

Drugi neželeni učinki

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zadihanost (*dispneja*).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Xevudy

Zdravstveno osebje, ki skrbi za vas, je odgovorno za ustrezno shranjevanje tega zdravila in odstranjevanje neuporabljenega zdravila.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP.

Ne zamrzujte.

Pred redčenjem:

- shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
- shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko je zdravilo razredčeno, ga je treba uporabiti takoj. Če po redčenju takojšnja uporaba ni mogoča, je razredčeno raztopino mogoče shranjevati pri sobni temperaturi (do 25 °C) do 6 ur ali v hladilniku (2 °C - 8 °C) do 24 ur od časa redčenja do konca infundiranja.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xevudy

- Učinkovina je sotrovimab. Ena viala vsebuje 500 mg sotrovimaba v 8 ml koncentrata.
- Druge sestavine zdravila so histidin, histidinijev klorid, saharoza, polisorbit 80, metionin in voda za injekcije.

Izgled zdravila Xevudy in vsebina pakiranja

Zdravilo Xevudy je bistra, brezbarvna ali rumeno do rjava tekočina, na voljo v stekleni viali za enkratno uporabo z gumijastim pokrovčkom in zapечатena z aluminijasto snemno zaporko. Ena škatla vsebuje eno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24

Irska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Polska

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

France

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

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

Prosimo glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za nadaljnje informacije.

Zdravljenje mora pripraviti usposobljeno zdravstveno osebje z uporabo aseptične tehnike.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Priprava na redčenje

1. Vzemite eno vialo sotrovimaba iz hladilnika (2 °C do 8 °C). Pustite, da se viala segreje na sobno temperaturo, zaščiteno pred svetlobo, približno 15 minut.
2. Vizualno preglejte vialo za zagotovitev, da ne vsebuje delcev in da ni vidnih poškodb na viali. Če opazite, da je viala neuporabna, jo zavržite in začnite pripravo znova z novo vialo.

3. Pred uporabo vialo nežno nekajkrat zavrtite, ne da bi nastali zračni mehurčki. Ne stresajte je in ne premikajte je sunkovito.

Navodila za redčenje

1. Izvlecite in zavrzite 8 ml iz infuzijske vreče, ki vsebuje 50 ml ali 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) glukoze za injiciranje.
2. Izvlecite 8 ml iz vial. sotrovimaba.
3. Injicirajte 8 ml sotrovimaba v infuzijsko vrečo preko membrane.
4. Zavrzite preostalo vsebino v viali. Viala je samo za enkratno uporabo in se lahko uporabi samo za enega bolnika.
5. Pred infundiranjem nežno zazibajte infuzijsko vrečo naprej in nazaj 3 do 5-krat. Ne obračajte infuzijske vreče. Izogibajte se nastanku zračnih mehurčkov.

Razredčena raztopina sotrovimaba je namenjena za takojšnjo uporabo. Če po redčenju takojšnja uporaba ni mogoča, je razredčeno raztopino mogoče shranjevati pri sobni temperaturi (do 25 °C) do 6 ur ali v hladilniku (2 °C do 8 °C) do 24 ur od časa redčenja do konca infundiranja.

Navodila za infundiranje

1. Priklopite infuzijski set na infuzijsko vrečo z uporabo standardnega kompleta cev. Raztopino za intravensko odmerjanje je priporočljivo dajati z 0,2- μ m linijskim filtrom.
2. Pripravite infuzijski set.
3. Dajte kot i.v. infuzijo v trajanju 30 minut pri sobni temperaturi.

Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.