

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xevudy 500 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg sotrowimabu w 8 ml (62,5 mg/ml).

Sotrowimab to przeciwciało monoklonalne (IgG1, kappa) wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) w technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 4,8 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 500 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat)

Przejrzysty, bezbarwny lub żółty do brązowego roztwór bez widocznych cząstek, o pH około 6 i osmolalności około 290 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Xevudy jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych i o masie ciała co najmniej 40 kg) z chorobą wywołaną przez koronawirusa 2019 (COVID-19), którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (patrz punkt 5.1).

Podczas stosowania produktu Xevudy należy wziąć pod uwagę informacje dotyczące aktywności sotrowimabu w stosunku do poszczególnych wariantów wirusa (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Xevudy należy podawać w warunkach umożliwiających leczenie w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, takich jak reakcje anafilaktyczne oraz pozwalających na monitorowanie pacjentów w trakcie infuzji i przez co najmniej godzinę po jej zakończeniu (patrz punkt 4.4).

Zaleca się podanie produktu Xevudy w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów COVID-19 (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku od 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg)

Zalecana dawka wynosi 500 mg podane w pojedynczej infuzji dożylniej po rozcieńczeniu (patrz punkty 4.4 i 6.6).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xevudy u dzieci w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała mniejszej niż 40 kg. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

Ten produkt leczniczy musi zostać rozcieńczony przed podaniem.

Po rozcieńczeniu, zaleca się podawanie roztworu przez 15 minut (w przypadku stosowania worka do infuzji 50 ml) lub przez 30 minut (w przypadku stosowania worka do infuzji 100 ml) przez filtr przepływowy 0,2 µm.

Produktu Xevudy nie wolno podawać w postaci wstrzyknięcia ani bolusa dożylnego.

Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości w tym anafilaksja

Po podaniu sotrowimabu obserwowano reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznie istotnej reakcji nadwrażliwości lub anafilaksji, należy natychmiast przerwać podawanie i zastosować odpowiednie produkty lecznicze i (lub) leczenie wspomagające.

Reakcje związane z infuzją

Po podaniu dożylnym przeciwciał monoklonalnych obserwowano reakcje związane z infuzją (ang. infusion-related reactions, IRR) (patrz punkt 4.8). Te reakcje mogą być ciężkie lub zagrażać życiu. Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją, można zmniejszyć szybkość podawania infuzji lub ją przerwać.

Oporność na działanie przeciwwirusowe

Decyzje dotyczące zastosowania produktu Xevudy powinny być podejmowane z uwzględnieniem stanu wiedzy na temat charakterystyki krążących wirusów SARS-CoV-2, w tym zróżnicowania geograficznego oraz dostępnych informacji dotyczących wzorców wrażliwości na sotrowimab (patrz punkt 5.1).

W przypadku gdy dostępne są wyniki badań molekularnych lub sekwencjonowania, należy uwzględnić je przy wykluczaniu wariantów wirusa SARS-CoV-2 o zmniejszonej wrażliwości na sotrowimab.

Polisorbat

Ten produkt leczniczy zawiera 4,8 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 500 mg. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Sotrowimab nie jest wydalany przez nerki ani metabolizowany przez enzymy cytochromu P450 (CYP), dlatego wystąpienie interakcji z lekami, które są wydalone przez nerki lub są substratami, induktorami lub inhibitorami enzymów CYP, jest mało prawdopodobne.

Interakcje farmakodynamiczne

Przeprowadzone badania farmakodynamiczne *in vitro* nie wykazały antagonizmu pomiędzy sotrowimabem, remdesiwirem lub bamłaniwimabem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania sotrowimabu u kobiet w okresie ciąży. W badaniach na zwierzętach nie przeprowadzono oceny pod kątem szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W teście wiązania krzyżowego z użyciem matrycy białkowej wzbogaconej w ludzkie białka zarodkowo-płodowe nie wykryto wiązania poza celem (off-target). Ponieważ sotrowimab jest ludzką immunoglobuliną G (IgG), możliwe jest jego przeniknięcie przez łożysko z organizmu matki do rozwijającego się płodu. Potencjalne korzyści z leczenia lub zagrożenia związane z przeniknięciem sotrowimabu przez łożysko do rozwijającego się płodu są nieznane.

Sotrowimab powinien być stosowany w okresie ciąży tylko wówczas, jeżeli spodziewane korzyści dla matki uzasadniają możliwe zagrożenia dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy sotrowimab przenika do mleka ludzkiego lub jest wchłaniany ogólnoustrojowo po spożyciu. Podawanie sotrowimabu podczas karmienia piersią można rozważyć, gdy jest to wskazane klinicznie.

Płodność

Nie ma danych na temat wpływu sotrowimabu na płodność u mężczyzn ani kobiet. W badaniach prowadzonych na zwierzętach nie oceniano wpływu na płodność samców i samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Xevudy nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo dawki 500 mg sotrowimabu podawanego dożylnie oceniano u niehospitalizowanych pacjentów z COVID-19 w randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo (COMET-ICE, z udziałem 1049 pacjentów otrzymujących sotrowimab lub placebo w stosunku 1:1) oraz w dwóch randomizowanych niekontrolowanych placebo badaniach (COMET-PEAK, 193 pacjentów i COMET-TAIL, 393 pacjentów) (patrz punkt 5.1). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje nadwrażliwości (2%) i reakcje związane z infuzją (1%). Najcięższym działaniem niepożądanym była anafilaksja (0,05%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości ^a Anafilaksja	Często Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją	Często

^aObejmuje wysypkę i skurcz oskrzeli. Objawem reakcji nadwrażliwości może być także świąd.

Opis wybranych działań nieporządkanych

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją (IRR) mogą być ciężkie lub zagrażać życiu (patrz punkt 4.4). Objawami przedmiotowymi i podmiotowymi IRR mogą być: gorączka, trudności w oddychaniu, zmniejszone nasycenie tlenem, dreszcze, nudności, arytmia (np. migotanie przedsionków), tachykardia, bradykardia, ból lub dyskomfort w klatce piersiowej, osłabienie, zmiany stanu psychicznego, ból

głowy, skurcz oskrzeli, niedociśnienie, nadciśnienie, obrzęk naczynioruchowy, podrażnienie gardła, wysypka, w tym pokrzywka, świąd, ból mięśni, zawroty głowy, zmęczenie i pocenie się.

Dzieci i młodzież

Na podstawie ograniczonych danych (n=7) dotyczących stosowania u młodzieży (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg), nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych w stosunku do obserwowanych w populacji dorosłych.

Dane (n=3) dotyczące stosowania u dzieci (w wieku od 6 lat do mniej niż 12 lat i o masie ciała co najmniej 15 kg) nie są wystarczające, aby określić bezpieczeństwo stosowania w tej grupie wiekowej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego leczenia w razie przedawkowania sotrowimabu. W razie przedawkowania u pacjenta należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednie monitorowanie, jeśli to konieczne.

W badaniu klinicznym oceniano podanie jednej dawki 2000 mg sotrowimabu (4 razy większej od dawki zalecanej) w postaci infuzji dożylniej podawanej przez 60 minut (N-81) i nie wykazano toksyczności ograniczającej wielkość dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Surowice odpornościowe i immunoglobuliny, przeciwwirusowe przeciwciała monoklonalne, Kod ATC: J06BD05

Mechanizm działania

Sotrowimab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które wiąże się z konserwatywnym epitopem domeny wiążącej receptor białka kolca wirusa SARS-CoV-2.

Działanie przeciwwirusowe

Sotrowimab neutralizował wirusa SARS-CoV-2 typu dzikiego w warunkach *in vitro* przy wartości połowy maksymalnego stężenia efektywnego (EC₅₀) wynoszącej 100,1 ng/ml.

Tabela 2: Dane dotyczące neutralizacji poszczególnych wariantów wirusa SARS-CoV-2 przez sotrowimab

Wariant SARS-CoV-2		Krotność zmniejszenia wrażliwości ^a	
Wariant	Nomenklatura WHO	Pseudotypowany wirus	Rzeczywisty wirus
B.1.1.7	Alpha	Brak zmiany	Brak zmiany
B.1.351	Beta	Brak zmiany	Brak zmiany
P.1	Gamma	Brak zmiany	Brak zmiany
B.1.617.2	Delta	Brak zmiany	Brak zmiany

AY.1 i AY.2	Delta [+K417N]	Brak zmiany	Nie badano
AY.4.2	Delta [+]	Brak zmiany	Nie badano
B.1.427/B.1.429	Epsilon	Brak zmiany	Nie badano
B.1.526	Iota	Brak zmiany	Nie badano
B.1.617.1	Kappa	Brak zmiany	Brak zmiany
C.37	Lambda	Brak zmiany	Nie badano
B.1.621	Mu	Brak zmiany	Nie badano
B.1.1.529/BA.1	Omicron	Brak zmiany	Brak zmiany
BA.1.1	Omicron	Brak zmiany	Brak zmiany
BA.2	Omicron	16	15,7
BA.2.12.1	Omicron	16,6	25,1
BA.2.75	Omicron	8,3	15,6
BA.2.75.2	Omicron	10	Nie badano
BA.2.86 ^c	Omicron	100	Nie określono
BA.3	Omicron	7,3	Nie badano
BA.4	Omicron	21,3	48,4
BA.4.6	Omicron	57,9	115
BA.5	Omicron	22,6	21,6
BF.7	Omicron	74,2	Nie badano
BN.1 ^c	Omicron	778	Nie badano
BQ.1	Omicron	28,5	Nie badano
BQ.1.1	Omicron	94	31,2
BR.2	Omicron	10,2	Nie badano
CH.1.1	Omicron	12,4	57,3
EG.5.1	Omicron	Nie badano	9,5
FL.1.5.1	Omicron	7,5	Brak zmiany
HK.3	Omicron	8,4	Nie badano
HV.1	Omicron	6,4	Nie badano
JN.1 ^c	Omicron	252	Nie badano
XBB.1	Omicron	6,5	Nie badano
XBB.1.5	Omicron	11,3	33,3
XBB.1.5.10	Omicron	7,6	Nie badano
XBB.1.16	Omicron	6,9	10,6
XBB.1.16.1	Omicron	7,3	Nie badano
XBB.1.16.6	Omicron	6,2	Nie badano
XBB.2.3	Omicron	5,7	Brak zmiany
XBF	Omicron	9,4	Nie badano
XD	Brak ^b	Nie badano	Brak zmiany

^a Na podstawie krotności zmiany EC₅₀ w porównaniu do typu dzikiego. Brak zmiany: ≤5-krotna zmiana EC₅₀ w porównaniu do typu dzikiego.

^b Wariant nie został nazwany przez WHO.

^c Warianty BA.2.86, BN.1 i JN.1 zawierają substytucję K356T.

Oporność na działanie przeciwwirusowe

Badania w hodowlach komórkowych: Nie zaobserwowano wzrostu wiremii podczas 10-krotnego pasażowania wirusa (34 dni) w obecności stałego miana przeciwciał przy najmniejszym badanym stężeniu ($\sim 10 \times EC_{50}$). Wymuszanie rozwoju wariantów opornych poprzez zastosowanie metody selekcji szczepów opornych polegającej na zwiększaniu stężenia przeciwciał pozwoliło zidentyfikować mutację E340A warunkującą oporność na działanie przeciwciała monoklonalnego — sotrowimabu (ang. *monoclonal antibody-resistant mutant*, MARM). W hodowli komórkowej opornego wirusa wykryto substytucję E340A, która wiązała się z ponad 100-krotnym zmniejszeniem aktywności w teście z użyciem pseudotypowanych cząsteczek podobnych do wirusa (ang. *virus-like particle*, VLP).

Tabela 3 przedstawia dane dotyczące aktywności sotrowimabu wobec polimorfizmów sekwencji epitopu ocenianych w testach z użyciem pseudotypowanych VLP z białkami kolca wariantów wirusa Wuhan-Hu-1 i Omicron BA.1, BA.2 i BA.5.

Tabela 3. Dane dotyczące oceny pseudotypowanych VLP sotrowimabu w hodowli komórkowej w kontekście substytucji epitopu

Pozycja referencyjna	Substytucja	Krotność zmniejszenia wrażliwości ^a			
		Wuhan-Hu-1	Omicron BA.1	Omicron BA.2	Omicron BA.5
337	P337A	Brak zmiany	-	-	>133
	P337H	5,13	>631	>117	>120
	P337K	>304	-	-	-
	P337L	>192	-	-	-
	P337N	5,57	-	>143	>135
	P337Q	24,9	-	-	-
	P337R	>192	-	-	-
	P337S	Brak zmiany	>609	>117	>152
	P337T	10,62	-	>117	>120
340	E340A	>100	-	-	-
	E340D	Brak zmiany	>609	>117	>91,4
	E340G	18,21	-	>117	>91,4
	E340I	>190	-	-	-
	E340K	>297	-	-	-
	E340L	>1696	-	-	-
	E340N	>1696	-	-	-
	E340Q	>50	-	-	-
	E340R	>1696	-	-	-
	E340S	68	-	-	-
	E340V	>200	-	-	-
341	V341F	Brak zmiany	5,89	-	5,83
345	T345P	225	-	-	-
356	K356A	Brak zmiany	-	>129	>60,3
	K356E	Brak zmiany	-	-	>51,8
	K356M	Brak zmiany	-	>132	>86,1
	K356N	Brak zmiany	-	>101	>86,1
	K356Q	Brak zmiany	-	70,2	>86,1
	K356R	Brak zmiany	-	22	>69
	K356S	Brak zmiany	-	>143	>86,1
	K356T	5,90	>631	>117	>91,4
440	N ^b /K ^c 440D	Brak zmiany	-	5,13	Brak zmiany
441	L441N	72	-	-	-
	L441R	Brak zmiany	-	Brak zmiany	5,88

^a Na podstawie krotności zmiany EC_{50} w stosunku do każdego wariantu białka kolca wirusa. Brak zmiany: ≤ 5 -krotna zmiana; —: nie badano.

^b szczep Wuhan-Hu-1

Badania kliniczne: W badaniach klinicznych u pacjentów, którzy otrzymali 500 mg sotrowimabu w postaci infuzji dożylniej (Tabela 4) zaobserwowano wirusy SARS-CoV-2 z substytucjami na pozycjach aminokwasów, które są związane ze zmniejszoną wrażliwością *in vitro* na sotrowimab, na etapie oceny początkowej oraz obserwowanymi w trakcie leczenia. W badaniach COMET-ICE i COMET-TAIL u pacjentów, którzy otrzymali 500 mg sotrowimabu w postaci infuzji dożylniej i u których wykryto substytucję na pozycjach aminokwasów 337 i (lub) 340 podczas jakiegokolwiek wizyty na etapie oceny początkowej i po ocenie początkowej, odpowiednio 1 z 32 osiągnął i żaden z 33 nie osiągnął pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego progresji do hospitalizacji, trwającej >24 godziny w celu intensywnego leczenia jakiegokolwiek choroby, lub zgonu z jakiegokolwiek powodu do dnia 29. U tego jednego pacjenta wykryto po ocenie początkowej substytucję w pozycji E340K i pacjent ten był zakażony wariantem Epsilon wirusa SARS-CoV-2.

Tabela 4. Substytucje na etapie oceny początkowej i obserwowane w trakcie leczenia, wykryte u pacjentów leczonych sotrowimabem, na pozycjach aminokwasów, które są związane ze zmniejszoną wrażliwością na sotrowimab.

Badanie kliniczne	Ocena początkowa ^a		Obserwowane w trakcie leczenia ^b	
	Substytucje	Częstość, % (n/N)	Substytucje	Częstość, % (n/N)
COMET-ICE	P337H, E340A	1,3 (4/307)	P337L/R, E340A/K/V	14,1 (24/170)
COMET-TAIL	P337S, E340STOP	0,6 (2/310)	P337L, E340A/K/V	19,5 (31/159)
COMET-PEAK	P337H	0,8 (1/130)	P337L, E340A/K/V	13,5 (15/111)
LUNAR ^c	E340D/Q, K356T	4,6 (9/195)	P337A/H/L/R/S, E340A/D/G/K/Q/V, K356M/R/T	29,5 (46/156)

^a n = liczba pacjentów leczonych sotrowimabem, u których na etapie oceny początkowej występowała substytucja na pozycjach aminokwasów kolca 337 lub 340. Pozycję kolca 356 uwzględniono także w badaniu LUNAR, do którego włączono pacjentów z wariantami SARS-CoV-2 linii Omicron BA.2, BA.4 lub BA.5; N = całkowita liczba pacjentów leczonych sotrowimabem, u których przeprowadzono sekwencjonowanie na etapie oceny początkowej.

^b n = liczba pacjentów leczonych sotrowimabem, u których występowała obserwowana w trakcie leczenia substytucja na pozycjach aminokwasów kolca 337 lub 340. Pozycję kolca 356 uwzględniono także w badaniu LUNAR, do którego włączono pacjentów z wariantami SARS-CoV-2 linii Omicron BA.2, BA.4 lub BA.5; N = całkowita liczba pacjentów leczonych sotrowimabem, u których porównywano wyniki sekwencjonowania na etapie oceny początkowej i po ocenie początkowej.

^c Wieloośrodkowe, jednoramienne, prospektywne badanie genomiczne z obserwacją, w którym obserwowano niehospitalizowanych pacjentów z obniżoną odpornością, którzy otrzymali 500 mg sotrowimabu we wlewie dożylnym.

Immunogenność

Występowanie związanych z leczeniem przeciwciał przeciw lekowi (ang. anti-drug antibodies; ADAs) w odpowiedzi na jedną infuzję dożylną 500 mg sotrowimabu wykryto u 9% (101/1101) biorących udział w kontrolowanym badaniu klinicznym z okresem obserwacji wynoszącym 18-36 tygodni.

U żadnego z pacjentów, u których potwierdzono ADAs związane z leczeniem, nie występowały przeciwciała neutralizujące sotrowimab i nie ma dowodów na powiązanie ADA z wpływem na bezpieczeństwo, skuteczność lub farmakokinetykę po jednej infuzji dożylniej.

Skuteczność kliniczna

Badanie 214367 (COMET-ICE) było badaniem fazy II/III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolą placebo, w którym oceniano sotrowimab jako metodę leczenia COVID-19 u niehospitalizowanych, niezaszczepionych pacjentów dorosłych, którzy nie wymagali żadnej formy tlenoterapii w momencie włączenia do badania. W badaniu wzięli udział pacjenci z objawami występującymi od ≤ 5 dni i z laboratoryjnie potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 i było ono przeprowadzone w czasie, gdy dominował wirus Wuhan-Hu-1 typu dzikiego, z największą częstością wariantów Alpha i Epsilon. Do badania włączono pacjentów spełniających co najmniej jedno z następujących kryteriów: cukrzyca, otyłość (BMI >30), przewlekła choroba nerek, zastoinowa niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc lub astma o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, lub w wieku 55 lat i starszych.

Pacjentów losowo przydzielano do jednej z grup, w której otrzymywali jednorazową infuzję 500 mg sotrowimabu (N = 528) lub placebo (N = 529) w ciągu godziny. W populacji z zamiarem leczenia (ang. Intend to Treat, ITT) w dniu 29., 46% stanowili mężczyźni, mediana wieku wynosiła 53 lata (zakres 17–96 lat), przy czym 20% było w wieku co najmniej 65 lat, a 11% w wieku powyżej 70 lat. Leczenie podano w ciągu 3 dni od wystąpienia objawów COVID-19 u 59% uczestników, a 41% pacjentów otrzymało lek w ciągu 4–5 dni. Cztery najczęstsze, z góry określone czynniki ryzyka lub choroby współistniejące to: otyłość (63%), wiek 55 lat lub więcej (47%), cukrzyca wymagająca stosowania leków (22%) i astma o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (17%).

Skorygowane zmniejszenie ryzyka względnego hospitalizacji lub zgonu do 29. dnia w populacji ITT wyniosło 79% (95% CI: 50%, 91%). Różnicę przypisuje się wskaźnikom hospitalizacji z uwagi na fakt, że do 29. dnia w grupie sotrowimabu nie odnotowano żadnego zgonu, a w grupie placebo zgłoszono dwa zgony. Do 29. dnia żaden pacjent z grupy sotrowimabu nie wymagał tlenoterapii wysokoprężynowej ani wentylacji mechanicznej w porównaniu z 14 uczestnikami z grupy placebo.

Tabela 5: Wyniki analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w populacji ITT (badanie COMET-ICE)

	Sotrowimab (500 mg w infuzji dożylniej) N = 528	Placebo N = 529
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Progresja COVID-19 zdefiniowana jako hospitalizacja dłuższa niż 24 godziny w celu intensywnego leczenia jakiejkolwiek choroby lub zgon z dowolnej przyczyny (dzień 29.)		
Odsetek (n, %) ^a	6 (1%)	30 (6%)
Skorygowane zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)	79% (50%; 91%)	
Wartość p	<0,001	
Drugorzędowy punkt końcowy		
Progresja do ciężkiej i (lub) krytycznej oddechowej postaci COVID-19 (dzień 29.)^b		
Odsetek (n, %)	7 (1%)	28 (5%)
Skorygowane zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)	74% (41%; 88%)	
Wartość p	0,002	
^a Żaden uczestnik z grupy sotrowimabu nie wymagał przyjęcia na oddział intensywnej terapii (OIT) w porównaniu z 9 uczestnikami z grupy placebo.		
^b Progresja do ciężkiej i (lub) krytycznej oddechowej postaci COVID-19 była zdefiniowana jako konieczność stosowania tlenoterapii (niskoprzepływowa tlenoterapia przez kaniule nosowe/maskę twarzową, wysokoprzepływowa tlenoterapia, wentylacja nieinwazyjna, wentylacja mechaniczna lub pozaustrojowe utlenowanie krwi [ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO]).		

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Xevudy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki, przeprowadzonych po 15-minutowej do 1-godzinnej infuzji dożylniej dawki 500 mg, średnia geometryczna C_{max} wynosiła 170 µg/ml (N = 1188, CVb% 53,4), a średnia geometryczna stężenia w dniu 28. wynosiła 39,7 µg/ml (N = 1188, CVb% 37,6).

Dystrybucja

Obliczona podczas populacyjnej analizy farmakokinetyki średnia geometryczna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wyniosła 7,9 l.

Metabolizm

Sotrowimab jest rozkładany przez enzymy proteolityczne, które występują powszechnie w całym organizmie.

Eliminacja

Obliczony podczas populacyjnej analizy farmakokinetyki średni klirens ogólnoustrojowy (CL) wynosił 95 ml/dobę przy medianie okresu półtrwania w fazie eliminacji wynoszącej w przybliżeniu 61 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce sotrowimabu u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Cząsteczka sotrowimabu jest zbyt duża, aby mogła być wydalona przez nerki, w związku z tym nie oczekuje się wpływu zaburzeń czynności nerek na eliminację tego produktu leczniczego. Ponadto na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce sotrowimabu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Sotrowimab jest rozkładany przez szeroko rozpowszechnione enzymy proteolityczne, które występują nie tylko w wątrobie, w związku z tym jest mało prawdopodobne, aby zmiany czynności wątroby miały wpływ na jego eliminację. Ponadto na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce sotrowimabu u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (1,25 do $<5 \times$ GGN).

Dzieci i młodzież

Ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki sotrowimabu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat uzyskano w badaniu COMET-TAIL (patrz punkt 4.8) i COMET-PACE. Badanie COMET-PACE jest niezależnym badaniem bez komparatora, przeprowadzonym u dzieci i młodzieży, które zostało zakończone przed zamknięciem rekrutacji.

Zalecaną dawkę u młodzieży w wieku od 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg ustalono na podstawie metody skalowania allometrycznego, która uwzględnia wpływ związanych z wiekiem zmian masy ciała na klirens i objętość dystrybucji. Takie podejście potwierdza populacyjna analiza farmakokinetyki wskazująca porównywalną ekspozycję na sotrowimab w surowicy u młodzieży i osób dorosłych. Po dożylniej infuzji dawki 500 mg sotrowimabu 7 osobom z grupy młodzieży, średnia geometryczna C_{max} wynosiła 180 $\mu\text{g/ml}$ (geometryczny CV% 25,6) i średnia geometryczna stężenia w dniu 29. wynosiła 47,4 $\mu\text{g/ml}$ (geometryczny CV% 17).

Dane ($n=3$) dotyczące stosowania u dzieci (w wieku od 6 lat do mniej niż 12 lat i o masie ciała co najmniej 15 kg) nie są wystarczające, aby określić farmakokinetykę sotrowimabu w tej grupie wiekowej.

Inne szczególne grupy pacjentów

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki, na farmakokinetykę sotrowimabu po infuzji dożylniej nie miały wpływu wiek, płeć i BMI pacjenta. Na podstawie tych danych nie jest zalecane dostosowanie dawki. Masa ciała była istotną współzmienną, ale wielkość wpływu nie uzasadnia dostosowania dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość/mutagenеза

Nie prowadzono badań dotyczących genotoksyczności i rakotwórczości sotrowimabu.

Toksyczność reprodukcyjna

Nie prowadzono nieklinicznych badań dotyczących toksycznego wpływu sotrowimabu na reprodukcję i rozwój potomstwa.

Toksykologia i farmakologia zwierząt

Nie stwierdzono toksyczności sotrowimabu w 2-tygodniowym badaniu toksykologicznym, po podaniu dawek wielokrotnych w postaci infuzji dożylniej u małp cynomolgus, ze 105-dniowym okresem rekonwalescencji przy dawkach do 500 mg/kg, tj. największej badanej dawki nie wywołującej dających się zaobserwować działań niepożądanych (*ang. no observed adverse effect level*, NOAEL). Wartości C_{max} i całkowita ekspozycja AUC [suma AUC_{0-168h} po 1. dawce i $AUC_{0-ostatnia\ dawka}$ po 2. dawce (dzień 8)] przy NOAEL 500 mg/kg wyniosły odpowiednio 13500 µg/ml i 216000 dni*µg/ml.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Sacharoza
Polisorbat 80 (E 433)
Metionina
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

4 lata.

Rozcieńczony roztwór do infuzji

Rozcieńczony roztwór jest przeznaczony do natychmiastowego użycia. Jeśli natychmiastowe podanie po rozcieńczeniu nie jest możliwe, rozcieńczony roztwór można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez maksymalnie 6 godzin lub w lodówce (2°C – 8°C) przez maksymalnie 24 godzin od czasu rozcieńczenia do zakończenia podawania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka do jednorazowego użycia, o pojemności 10 ml, z przezroczystego szkła borokrzemowego typu I, z szarym korkiem z elastomeru chlorobutyłowego laminowanym fluoropolimerem, zabezpieczonym aluminiowym kapslem.

Wielkość opakowania: 1 fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy powinien być przygotowany przez fachowy personel medyczny z zachowaniem zasad aseptyki.

Przygotowanie do rozcieńczenia

1. Wyjąć jedną fiolkę sotrowimabu z lodówki (2°C – 8°C). Odczekać około 15 minut na wyrównanie temperatury fiolki do temperatury pokojowej, chroniąc ją przed dostępem światła.
2. Obejrzeć fiolkę pod kątem obecności cząstek stałych i widocznych uszkodzeń fiolki. Jeśli okaże się, że fiołka nie nadaje się do użycia, należy usunąć ją i rozpocząć przygotowywanie z użyciem nowej fiolki.
3. Przed użyciem delikatnie zakołysać fiolką kilka razy, unikając tworzenia pęcherzyków powietrza. Nie wstrząsać ani nie mieszać energicznie zawartości fiolki.

Instrukcja rozcieńczenia

1. Pobrać i wyrzucić 8 ml płynu z worka infuzyjnego zawierającego 50 ml lub 100 ml roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy do infuzji o stężeniu 5%.
2. Pobrać z fiolki 8 ml roztworu sotrowimabu.
3. Wstrzyknąć 8 ml roztworu sotrowimabu do worka infuzyjnego przez port.
4. Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu w fiolce należy wyrzucić. Fiołka jest przeznaczona do jednorazowego użycia i powinna być użyta tylko dla jednego pacjenta.
5. Przed infuzją delikatnie zakołysać workiem infuzyjnym 3 do 5 razy. Nie odwracać worka infuzyjnego. Unikać tworzenia pęcherzyków powietrza.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1562/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 grudnia 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

lub

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO Z FIOŁKĄ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xevudy 500 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
sotrowimab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 500 mg sotrowimabu w 8 ml (62,5 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera też: histydynę, histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharozę, polisorbat 80 (E 433), metioninę i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nacisnąć tutaj, aby otworzyć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1562/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Xevudy 500 mg, jałowy koncentrat
sotrowimab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie iv.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Xevudy 500 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji sotrowimab

▼ Niniejszy lek będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Xevudy i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xevudy
3. Jak jest podawany lek Xevudy
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xevudy
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xevudy i w jakim celu się go stosuje

Lek Xevudy zawiera substancję czynną sotrowimab. Sotrowimab jest *przeciwciałem monoklonalnym*, czyli rodzajem białka, które ma rozpoznawać określoną część wirusa SARS-CoV-2, który wywołuje chorobę COVID-19.

Lek Xevudy stosuje się w leczeniu COVID-19 u osób dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg). Lek ten oddziałuje na białko kolca, które wirus wykorzystuje, aby przyłączać się do komórek, i w ten sposób uniemożliwia mu wnikanie do komórek oraz namnażanie się. Ponieważ Xevudy przeciwdziała namnażaniu się wirusa w organizmie, może pomóc organizmowi zwalczyć zakażenie i zapobiec ciężkiemu przebiegowi choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xevudy

Nie wolno stosować leku Xevudy

- jeśli pacjent ma uczulenie na sotrowimab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
➔ Jeśli pacjent uważa, że go to dotyczy, **należy skonsultować się z lekarzem.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Reakcje alergiczne

Xevudy może powodować reakcje alergiczne.

➔ Patrz „Reakcje alergiczne” w punkcie 4.

Reakcje związane z infuzją dożylną

Xevudy może powodować reakcje związane z infuzją dożylną.

➔ Patrz „Reakcje związane z infuzją dożylną” w punkcie 4.

Dzieci i młodzież

Leku Xevudy nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała mniejszej niż 40 kg.

Lek Xevudy a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest **w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży** lub gdy **planuje** mieć dziecko, powinna **poradzić się lekarza** przed zastosowaniem leku Xevudy. Lekarz doradzi, czy korzyści wynikające z leczenia lekiem Xevudy są większe niż możliwe ryzyka dla pacjentki i jej dziecka.

Nie wiadomo, czy składniki leku Xevudy przenikają do mleka matki. **Jeśli pacjentka karmi piersią, musi skonsultować się z lekarzem** przed zastosowaniem leku Xevudy.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, aby lek Xevudy wykazywał jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Xevudy zawiera polisorbat

Ten lek zawiera 4,8 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 500 mg. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy powiedzieć lekarzowi jeżeli pacjent ma jakiegokolwiek alergię.

3. Jak jest podawany lek Xevudy

Zalecana dawka u osób dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych i o masie ciała co najmniej 40 kg) wynosi:

- 500 mg (jedna fiolka)

Lek zostanie przygotowany w postaci roztworu i podany przez lekarza lub pielęgniarkę/pielęgniara w postaci kroplówki (*infuzji*) do żyły. Podanie całej dawki leku trwa do 30 minut. Pacjent będzie monitorowany w trakcie infuzji dożylną oraz przez co najmniej godzinę po jej zakończeniu.

Poniżej, w części „Instrukcje dla fachowego personelu medycznego”, podano szczegółowe informacje dla lekarzy, farmaceutów lub personelu pielęgniarskiego na temat tego, jak przygotować i podać infuzję dożylną leku Xevudy.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne

Reakcje alergiczne na lek Xevudy występują **często**, u nie więcej niż 1 na 10 osób.

Rzadko te reakcje alergiczne mogą być ciężkie (*anafilaksja*), i mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób (**rzadko**). Jeśli po otrzymaniu leku Xevudy wystąpi u pacjenta którykolwiek z poniższych objawów, może to oznaczać reakcję alergiczną i **należy natychmiast szukać pomocy medycznej**:

- wysypka skórna, podobna do pokrzywki lub zaczerwienienie skóry,
- świąd,
- obrzęki, czasami w obrębie twarzy lub jamy ustnej (obrzęk naczynioruchowy),
- nasilone świsty oddechowe, kaszel lub trudności w oddychaniu,
- nagłe uczucie osłabienia lub zasłabnięcia (co może spowodować utratę przytomności lub upadek).

Reakcje związane z infuzją dożylną

Reakcje podobne do alergicznych po podaniu infuzji dożylniej są **częste** i mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób. Zwykle rozwijają się one w ciągu kilku minut lub godzin, ale mogą pojawić się do 24 godzin po leczeniu lub później. Możliwe objawy przedstawiono poniżej. Jeśli po otrzymaniu leku Xevudy wystąpi u pacjenta którykolwiek z poniższych objawów, może to oznaczać reakcję związaną z infuzją dożylną i **należy natychmiast szukać pomocy medycznej**:

- zaczerwienienie
- dreszcze
- gorączka
- trudności w oddychaniu
- szybkie bicie serca
- spadek ciśnienia krwi

Inne działania niepożądane

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- skrócenie oddechu (*duszność*).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xevudy

Za przechowywanie tego leku i prawidłowe usuwanie jego wszelkich niewykorzystanych pozostałości odpowiada personel medyczny opiekujący się pacjentem.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku tekturowym po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie zamrażać.

Przed rozcieńczeniem:

- przechowywać w lodówce (2°C – 8°C)
- przechowywać w oryginalnym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Rozcieńczony lek jest przeznaczony do natychmiastowego użycia. Jeśli natychmiastowe podanie po rozcieńczeniu nie jest możliwe, rozcieńczony roztwór można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez maksymalnie 6 godzin lub w lodówce (2°C – 8°C) przez maksymalnie 24 godziny od czasu rozcieńczenia do zakończenia podawania.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xevudy

- Substancją czynną jest sotrowimab. Każda fiolka zawiera 500 mg sotrowimabu w 8 ml stężonego roztworu (koncentratu).

- Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, polisorb 80 (E 433) (patrz punkt 2 "Lek Xevudy zawiera polisorb"), metionina i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Xevudy i co zawiera opakowanie

Lek Xevudy jest przejrzystym, bezbarwnym lub żółtym do brązowego roztworem, dostarczany w fiolce do jednorazowego użycia zamkniętej gumowym korkiem zabezpieczonym aluminiowym kapslem. Każde pudełko tekturowe zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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.

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Szczegółowe informacje są zamieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Ten produkt leczniczy powinien być przygotowany przez fachowy personel medyczny z zachowaniem zasad aseptyki.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Przygotowanie do rozcieńczenia

1. Wyjąć jedną fiolkę sotrowimabu z lodówki (2°C – 8°C). Odczekać około 15 minut na wyrównanie temperatury fiolki do temperatury pokojowej, chroniąc ją przed światłem.
2. Obejrzeć fiolkę pod kątem obecności cząstek stałych i widocznych uszkodzeń fiolki. Jeśli fiolka zostanie uznana za nienadającą się do użycia, należy usunąć ją i rozpocząć przygotowywanie z użyciem nowej fiolki.
3. Przed użyciem delikatnie zakołysać fiolką kilka razy, unikając tworzenia pęcherzyków powietrza. Nie wstrząsać ani nie mieszać energicznie zawartości fiolki.

Instrukcja rozcieńczenia

1. Pobrać i wyrzucić 8 ml płynu z worka infuzyjnego zawierającego 50 ml lub 100 ml roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy do infuzji o stężeniu 5%.
2. Pobrać z fiolki 8 ml roztworu sotrowimabu.
3. Wstrzyknąć 8 ml roztworu sotrowimabu do worka infuzyjnego przez port.
4. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu w fiolce należy wyrzucić. Fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użycia i powinna być użyta tylko dla jednego pacjenta.
5. Przed infuzją delikatnie zakołysać workiem infuzyjnym 3 do 5 razy. Nie odwracać worka infuzyjnego. Unikać tworzenia pęcherzyków powietrza.

Rozcieńczony roztwór sotrowimabu jest przeznaczony do natychmiastowego użycia. Jeśli natychmiastowe podanie po rozcieńczeniu nie jest możliwe, rozcieńczony roztwór można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez maksymalnie 6 godzin lub w lodówce (2°C – 8°C) przez maksymalnie 24 godziny od czasu rozcieńczenia do zakończenia podawania.

Instrukcja podawania

1. Podłączyć zestaw infuzyjny do worka infuzyjnego, używając standardowego przewodu. Zaleca się dożylnie podawanie roztworu przez filtr przepływowy 0,2 µm.
2. Zestaw infuzyjny należy odpowietrzyć.
3. Podawać w infuzji dożylniej w temperaturze pokojowej przez 15 minut (w przypadku stosowania worka do infuzji 50 ml) lub przez 30 minut (w przypadku stosowania worka do infuzji 100 ml).

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.