▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xevudy 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg sotrovimabu v 8 ml koncentrátu pro infuzní roztok (62,5 mg/ml).

Sotrovimab je monoklonální protilátka (IgG1, kappa) vyráběná rekombinantní DNA technologií v ovariálních buňkách křečíka čínského (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý, bezbarvý nebo žlutohnědý roztok bez viditelných částic, s hodnotou pH přibližně 6 a osmolalitou přibližně 290 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xevudy je indikován k léčbě dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších s hmotností alespoň 40 kg) s onemocněním způsobeným koronavirem 2019 (covid-19), u nichž není nutné podání doplňkového kyslíku a existuje u nich zvýšené riziko rozvinutí závažné formy onemocnění covid-19 (viz bod 5.1).

Při použití přípravku Xevudy je třeba vzít v úvahu informace o aktivitě sotrovimabu proti variantám viru vzbuzujících obavy (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Xevudy má být podáván za podmínek, kdy je možná léčba závažných hypersenzitivních reakcí, jako je anafylaxe, a pacienti mohou být monitorováni v průběhu podávání a minimálně jednu hodinu po podání (viz bod 4.4).

Přípravek Xevudy se doporučuje podat do 5 dnů od nástupu příznaků onemocnění covid-19 (viz bod 5.1).

<u>Dávkování</u>

Dospělí a dospívající (ve věku 12 let a starší a s tělesnou hmotností 40 kg a více)
Doporučená dávka přípravku je jedna intravenózní infuze 500 mg naředěného přípravku (viz body 4.4 a 6.6).

Zvláštní populace

Starší pacienti
U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Xevudy u dětí ve věku do 12 let nebo s tělesnou hmotností menší než 40 kg nebyly dosud stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8 a 5.2, ohledně dávkování však nelze učinit žádné doporučení.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Tento léčivý přípravek je třeba před podáním naředit.

Po naředění se doporučuje podávat infuzní roztok po dobu 15 minut (při použití infuzního vaku o objemu 50 ml) nebo po dobu 30 minut (při použití infuzního vaku o objemu 100 ml) za použití in-line filtru s velikostí pórů 0,2 µm.

Přípravek Xevudy se nesmí podávat prostřednictvím intravenózní tlakové („push“) injekce ani bolusové dávky.

Pokyny pro ředění tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe

Po podání sotrovimabu (viz bod 4.8) byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe. Objeví-li se známky a příznaky klinicky významné hypersenzitivní reakce nebo anafylaxe, podávání přípravku má být ihned přerušeno a zahájena vhodná podpůrná péče.

Reakce spojené s infuzí

Při intravenózním podání monoklonálních protilátek byly pozorovány reakce spojené s infuzí (IRR) (viz bod 4.8). Tyto reakce mohou být závažné nebo život ohrožující. Pokud dojde k IRR, má být infuze přerušena, zpomalena nebo zastavena.

Rezistence na antivirotika

Při rozhodování o použití přípravku Xevudy mají být zohledněny poznatky o vlastnostech cirkulujících virů SARS-CoV-2, včetně regionálních nebo geografických rozdílů a dostupných informací o citlivosti na sotrovimab (viz bod 5.1).

Pokud jsou k dispozici údaje z molekulárního testování nebo sekvenování, mají být zváženy, aby se vyloučily varianty SARS-CoV-2, u nichž se prokázala snížená citlivost na sotrovimab.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Sotrovimab není vylučován ledvinami ani metabolizován cytochromy P450 (CYP). Proto jsou nepravděpodobné interakce se souběžně podávanými léčivými přípravky, které se vylučují ledvinami nebo které jsou substráty, induktory nebo inhibitory enzymů CYP.

Farmakodynamické interakce

Farmakodynamické studie *in vitro* neukázaly antagonismus mezi sotrovimabem a remdesivirem nebo bamlanivimabem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání sotrovimabu těhotným ženám nejsou k dispozici žádné údaje. Nebyly hodnoceny žádné studie reprodukční toxicity na zvířatech (viz bod 5.3). V rámci testu zkřížených reaktivních vazeb, při němž byl proteinový čip obohacen lidskými embryofetálními proteiny, nebyla zjištěna žádná necílená („off-target“) vazba. Vzhledem k tomu, že sotrovimab je lidský imunoglobulin G (IgG), existuje možnost jeho přenosu placentou z matky na vyvíjející se plod. Potenciální léčebný přínos či riziko plynoucí z přenosu sotrovimabu placentou na vyvíjející se plod nejsou známy.

Sotrovimab má být v těhotenství používán pouze tehdy, pokud očekávaný přínos pro matku převáží potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se sotrovimab vylučuje do mateřského mléka nebo zda se po požití systémově vstřebává. Podání sotrovimabu kojící matce je možné, pokud je klinicky indikováno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích sotrovimabu na fertilitu mužů a žen. Účinky na mužskou a ženskou fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Xevudy nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost dávky 500 mg sotrovimabu podávané intravenózně byla hodnocena u nehospitalizovaných pacientů s onemocněním covid-19 v placebem kontrolované randomizované studii (COMET-ICE,

1 049 pacientů léčených v poměru 1:1 sotrovimab:placebo) a ve dvou placebem nekontrolovaných randomizovaných studiích (COMET-PEAK, 193 pacientů a COMET-TAIL, 393 pacientů) (viz bod 5.1). Nejčastěji zaznamenanými nežádoucími účinky byly hypersenzitivní reakce (2 %) a reakce spojené s infuzí (1 %). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem byla anafylaxe (0,05 %).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky dle třídy orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a velmi vzácné (< 1/10 000).

Tabulka 1: Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce [a] Anafylaxe	Časté Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce spojené s infuzí	Časté

[a] Jako vyrážka a bronchospasmus. Pruritus může být považován také za projev hypersenzitivní reakce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce spojené s infuzí
Reakce spojené s infuzí mohou být závažné nebo život ohrožující (viz bod 4.4). Známky a příznaky reakcí spojených s infuzí mohou zahrnovat horečku, potíže s dýcháním, sníženou saturaci kyslíkem, zimnici, nauzeu, arytmii (např. fibrilace síní), tachykardii, bradykardii, bolest na hrudi nebo hrudní diskomfort, slabost, změněný duševní stav, bolest hlavy, bronchospasmus, hypotenzi, hypertenzi, angioedém, podráždění hrdla, vyrážku včetně kopřivky, svědění, myalgii, závratě, únavu a diaforézu.

Pediatrická populace

Na základě omezených údajů (n=7) u dospívajících (ve věku od 12 až méně než 18 let a s tělesnou hmotností alespoň 40 kg) nebyly zjištěny žádné nové nežádoucí účinky kromě těch, které byly pozorovány u dospělých populaci.

Údaje (n=3) získané u dětí (ve věku od 6 až méně než 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 15 kg) jsou příliš omezené na to, aby bylo možné stanovit bezpečnost u této skupiny.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím vnitrostátního systému hlášení uvedeného v Příloze V.

4.9 Předávkování

Neexistuje specifická léčba předávkování sotrovimabem. Dojde-li k předávkování, je třeba pacienta léčit podpůrně a podle potřeby jej monitorovat.

V klinické studii byla hodnocena jednorázová dávka 2000 mg sotrovimabu (4násobek doporučené dávky) podávaná intravenózní infuzí po dobu 60 minut (N=81) bez známek toxicity omezující dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirové monoklonální protilátky, ATC kód: J06BD05

Mechanismus účinku

Sotrovimab je lidská monoklonální protilátka IgG1, která se váže na konzervovaný epitop ve vazebné doméně spike proteinu viru SARS-CoV-2.

Antivirová aktivita

Sotrovimab neutralizoval divoký typ viru SARS-CoV-2 *in vitro* s poloviční maximální účinnou koncentrací (EC_{50}) 100,1 ng/ml.

Tabulka 2: Údaje o neutralizaci sotrovimabem pro varianty SARS-CoV-2

Varianta SARS-CoV-2		**Snížení změny citlivosti [a]**	
Linie	**Klasifikace WHO**	**Pseudotypizovaný virus**	**Autentický virus**
B.1.1.7	alfa	beze změny	beze změny
B.1.351	beta	beze změny	beze změny
P.1	gama	beze změny	beze změny
B.1.617.2	delta	beze změny	beze změny
AY.1 and AY.2	delta [+K417N]	beze změny	Netestováno
AY.4.2	delta [+]	beze změny	Netestováno
B.1.427/B.1.429	epsilon	beze změny	Netestováno
B.1.526	jota	beze změny	Netestováno
B.1.617.1	kappa	beze změny	Netestováno
C.37	lambda	beze změny	Netestováno
B.1.621	mí	beze změny	Netestováno
B.1.1.529/BA.1	omikron	beze změny	beze změny
BA.1.1	omikron	beze změny	beze změny
BA.2	omikron	16	15,7
BA.2.12.1	omikron	16,6	25,1
BA 2.75	omikron	8,3	15,6
BA.2.75.2	omikron	10	Netestováno
BA.3	omikron	7,3	Netestováno
BA.4	omikron	21,3	48,4
BA.4.6	omikron	57,9	115
BA.5	omikron	22,6	21,6
BF.7	omikron	74,2	Netestováno
BN.1[c]	omikron	778	Netestováno
BQ.1	omikron	28,5	Netestováno
BQ.1.1	omikron	94	31,2
BR.2	omikron	10,2	Netestováno
CH.1.1	omikron	12,4	57,3
XBB.1	omikron	6,5	Netestováno

XBB.1.5	omikron	11,3	33,3
XBB.1.5.10	omikron	7,6	Netestováno
XBB.1.16	omikron	6,9	10,6
XBB.1.16.1	omikron	7,3	Netestováno
XBB.2.3	omikron	5,7	Netestováno
XBF	omikron	9,4	Netestováno
XD	dosud nestanoveno[b]	Netestováno	beze změny

[a] Na základě změny hodnot EC_{50} sotrovimabu ve srovnání s divokým typem. Beze změny: ≤5násobek změny EC_{50} ve srovnání s divokým typem.
[b] Varianta nebyla dosud pojmenována dle WHO.
[c] Varianta BN.1 obsahuje substituci K356T.

Rezistence na antivirotika

Studie buněčných kultur: Během desetinásobného pasážování (po dobu 34 dní) za přítomnosti fixní koncentrace protilátek nebyl zaznamenán ani při nejnižších testovaných koncentracích (~10x EC_{50}) žádný virový průlom. Při záměrném vyhledávání rezistentních variant metodou selekce při zvyšujících se koncentracích byla identifikována mutace E340A jako mutace rezistentní vůči mAb sotrovimabu (MARM). V buněčné kultuře rezistentního viru se objevila substituce E340A, jež vykázala více než 100násobné snížení aktivity v testu pseudotypizované částice podobné viru (VLP).

Tabulka 3 ukazuje údaje o aktivitě sotrovimabu proti polymorfismům sekvence epitopu hodnocené při hodnocení pseudotypizované VLP v buněčné kultuře s použitím spike proteinů Wuhan-Hu-1 a omikron BA.1, BA.2 a BA.5.

Tabulka 3: Hodnocení pseudotypizované VLP sotrovimabu v buněčné kultuře proti substitucím epitopu

		Násobky snížení citlivosti[a]			
Referenční pozice	**Substituce**	**Wuhan-Hu-1**	**omikron BA.1**	**omikron BA.2**	**omikron BA.5**
337	P337H	5,13	> 631	> 117	> 120
	P337K	> 304	-	-	-
	P337L	> 192	-	-	-
	P337N	5,57	-	> 143	> 135
	P337R	> 192	-	-	-
	P337S	Beze změny	> 609	> 117	> 152
	P337T	10,62	-	> 117	> 120
340	E340A	> 100	-	-	-
	E340D	Beze změny	> 609	> 117	> 91,4
	E340G	18,21	-	> 117	> 91,4
	E340I	> 190	-	-	-
	E340K	> 297	-	-	-
	E340Q	> 50	-	-	-
	E340S	68	-	-	-
	E340V	> 200	-	-	-
341	V341F	Beze změny	5.89	-	5,83
345	T345P	225	-	-	-
356	K356A	Beze změny	-	>129	> 60,3
	K356E	Beze změny	-	-	> 51,8
	K356M	Beze změny	-	>132	> 86,1
	K356N	Beze změny	-	>101	> 86,1
	K356Q	Beze změny	-	70,2	> 86,1
	K356R	Beze změny	-	22	> 69

	K356S	Beze změny	-	> 143	> 86,1
	K356T	5,90	> 631	> 117	> 91,4
440	N[b]/K[c]440D	Beze změny	-	5,13	Beze změny
441	L441N	72	-	-	-
	L441R	Beze změny	-	Beze změny	5,88

[a] Na základě změny násobků hodnoty EC_{50} vzhledem ke každé virové variantě spike proteinu. Žádná změna: ≤ 5násobná změna; –: zobrazení netestováno.
[b] kmen Wuhan-Hu-1
[c] linie omikronu

Klinické studie: U pacientů zařazených do klinických studií, kteří dostávali 500 mg sotrovimabu intravenózní infuzí, byly pozorovány viry SARS-CoV-2 s výchozími substitucemi a substitucemi vznikajícími při léčbě na pozicích aminokyselin spojených se sníženou citlivostí na sotrovimab *in vitro* (tabulka 4). U pacientů ve studiích COMET-ICE a COMET-TAIL, kteří byli léčeni 500 mg sotrovimabu intravenózní infuzí, a u kterých byla detekována substituce na pozicích aminokyselin 337 a/nebo 340 při jakékoli výchozí nebo následné návštěvě pouze 1 ze 32, resp. žádný z 33 pacientů nesplňoval primární cílový parametr pro progresi hospitalizace po dobu > 24 hodin pro akutní léčbu jakéhokoli onemocnění nebo úmrtí z jakékoli příčiny do 29. dne. U tohoto jednoho pacienta byla detekována substituce E340K po výchozím stavu a byl infikován variantou epsilon SARS-CoV-2.

Tabulka 4: Výchozí substituce a substituce vznikající při léčbě zjištěné u pacientů léčených sotrovimabem v pozicích aminokyselin spojených se sníženou citlivostí na sotrovimab

Klinická studie	**Základní linie[a]**		**Akutní léčba[b]**	
	Substituce	**Frekvence, % (n/N)**	**Substituce**	**Frekvence, % (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)

[a]n = počet pacientů léčených sotrovimabem s výchozí substitucí detekovanou na spike pozicích aminokyselin 337 nebo 340; N = celkový počet pacientů léčených sotrovimabem s výchozími výsledky sekvence.
[b]n = počet pacientů léčených sotrovimabem se substitucemi vyvolanými při léčbě detekovanými na spike pozicích aminokyselin 337 nebo 340; N = celkový počet pacientů léčených sotrovimabem s párovými výchozími a post-výchozími sekvenčními výsledky.

Imunogenita

V kontrolovaných klinických studiích s dobou sledování 18-36 týdnů byly po jedné intravenózní infuzi 500 mg sotrovimabu u 9 % (101/1101) pacientů zjištěny protilátky proti léčivé látce (ADA) související s léčbou. Žádný pacient s potvrzenými ADA souvisejícími s léčbou neměl neutralizační protilátky proti sotrovimabu a nebyl prokázán žádný vliv ADA na bezpečnost, účinnost nebo farmakokinetiku po jednorázové intravenózní infuzi.

Klinická účinnost

Studie 214367 (COMET-ICE) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 2/3, v níž byl hodnocen sotrovimab pro léčbu onemocnění covid-19 u nehospitalizovaných, neočkovaných dospělých pacientů, u nichž nebylo při vstupu do studie nutné podpůrné podání kyslíku. Do studie byli zahrnuti pacienti se symptomy trvajícími ≤ 5 dní, u kterých byla nákaza virem SARS-

CoV-2 potvrzena laboratorním testem, který byl proveden v době, kdy převládal vir divokého typu Wuhan-Hu-1, přičemž nejvyšší frekvence byla u variant alfa a epsilon. Způsobilí pacienti měli nejméně jeden z dalších rizikových faktorů: diabetes mellitus, obezita (BMI > 30), chronické onemocnění ledvin, městnavé srdeční selhání, chronická obstrukční plicní nemoc nebo středně těžké až těžké astma, případně byli ve věku 55 let a starší.

Pacienti byli randomizováni do skupin, v nichž jim byla po dobu 1 hodiny podávána jednorázová infuze 500 mg sotrovimabu (n = 528), nebo placeba (n = 529). V populaci dle léčebného záměru [ITT] bylo ve dni 29 46 % mužů a medián věku byl 53 let (rozmezí: 17–96 let). 20 % účastníků bylo ve věku 65 let a starších a 11 % bylo starších 70 let. 59 % byla léčba podána do 3 dnů od nástupu příznaků onemocnění covid-19 a 41 % do 4–5 dnů. Z předem stanovených rizikových faktorů či komorbidit byly nejčastější tyto čtyři: obezita (63 %), věk 55 a více let (47 %), diabetes mellitus s nutností medikace (22 %) a středně těžké až těžké astma (17 %).

Upravené relativní snížení rizika hospitalizace nebo úmrtí ve dni 29 v populaci ITT bylo 79 % (95% CI: 50 %, 91 %). Rozdíl byl způsoben mírou hospitalizace, kdy ve dni 29 nebyla v rameni se sotrovimabem žádná úmrtí a v rameni s placebem došlo ke dvěma úmrtím. Ve dni 29 nebylo u žádného pacienta v rameni se sotrovimabem třeba podávat kyslík s vysokým průtokem nebo napojení na mechanickou ventilaci oproti 14 pacientům v rameni s placebem.

Tabulka 5: Výsledky primárního a sekundárního cílového parametru u populace ITT (COMET-ICE)

	Sotrovimab (500mg i.v. infuze) n = 528	Placebo n = 529
Primární cílový parametr		
Rozvoj onemocnění covid-19 definovaný jako hospitalizace na více než 24 hodin k akutnímu řešení jakéhokoli onemocnění nebo jako úmrtí z jakékoli příčiny (29. den)		
Podíl (n, %) [a]	6 (1 %)	30 (6 %)
Pokles upravené míry relativního rizika (95% CI)	79 % (50 %; 91 %)	
p-hodnota	< 0,001	
Sekundární cílový parametr		
Rozvoj těžké, případně kritické respirační formy onemocnění covid-19 (29. den) [b]		
Podíl (n, %)[c]	7 (1 %)	28 (5 %)
Pokles upravené míry relativního rizika (95% CI)	74 % (41 %; 88 %)	
p-hodnota	0,002	

[a] V rameni se sotrovimabem nebylo nutné žádného účastníka umístit na jednotce intenzivní péče (JIP), zatímco v ramenu s placebem to bylo nutné u devíti účastníků.
[b] Rozvoj těžké, případně kritické respirační formy onemocnění covid-19 definované jako nutnost podání doplňkového kyslíku (nízkoprůtokový kyslík nosní kanylou / do masky, vysokoprůtokový kyslík, neinvazivní ventilace, mechanická ventilace nebo mimotělní membránová oxygenace [ECMO]).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xevudy u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě onemocnění covid-19 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Na základě populačních farmakokinetických analýz, geometrický průměr koncentrací C_{max} po intravenózní infuzi trvající 15 minut až jednu hodinu pro 500 mg byl 170 µg/ml (n = 1188, variační koeficient 53,4 %) a geometrický průměr koncentrací ve dni 28 byl 39,7 µg/ml (n = 1188, variační koeficient 37,6 %).

Distribuce

Na základě populační farmakokinetické analýzy byl geometrický průměr distribučního objemu v ustáleném stavu 7,9 l.

Biotransformace

Sotrovimab je degradován proteolytickými enzymy, které se široce vyskytují v organismu.

Eliminace

Na základě populační farmakokinetické analýzy byla průměrná hodnota systémové clearance (CL) 95 ml/den se středním terminálním poločasem přibližně 61 dní.

Zvláštní populace

Starší pacienti
Podle populačních farmakokinetických analýz nebyl u starších pacientů zaznamenán ve farmakokinetice sotrovimabu žádný rozdíl.

Porucha funkce ledvin
Sotrovimab je příliš velký na to, aby byl vylučován ledvinami, proto se neočekává, že by porucha funkce ledvin měla na eliminaci sotrovimabu nějaký vliv. Dle populačních farmakokinetických analýz nebyl navíc žádný rozdíl ve farmakokinetice sotrovimabu u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater
Sotrovimab je degradován široce rozšířenými proteolytickými enzymy, které nejsou omezeny na jaterní tkáň, proto se neočekává, že by změny ve funkci jater měly mít na eliminaci sotrovimabu nějaký vliv. Dle populačních farmakokinetických analýz nebyl navíc rozdíl ve farmakokinetice sotrovimabu u pacientů s mírně až středně zvýšenými hodnotami alaninaminotransferázy (1,25 až < 5 x ULN).

Pediatrická populace
Omezené údaje o farmakokinetice sotrovimabu u pacientů mladších 18 let byly získány ze studie COMET-TAIL (viz bod 4.8) a studie COMET-PACE. Studie COMET-PACE je otevřená, nekomparativní pediatrická studie, která byla ukončena před dokončením náboru.
Doporučená dávka pro dospívající ve věku od 12 let s tělesnou hmotností 40 kg a více byla založena na základě alometrického škálování, které zohledňuje vliv změn tělesné hmotnosti souvisejících s věkem na clearance a distribuční objem. Tento přístup je podpořen populační farmakokinetickou analýzou, která ukazuje srovnatelné sérové expozice sotrovimabu u dospívajících jako u dospělých. Po intravenózní infuzi 500 mg sotrovimabu u 7 dospívajících byl geometrický průměr C_{max} 180 µg/ml (geometrický variační koeficient (CV) 25,6 %) a geometrický průměr koncentrace 29. den byl 47,4 µg/ml (geometrický variační koeficient (CV) 17,0 %).

Údaje (n=3) u dětí (ve věku od 6 do méně než 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 15 kg) jsou příliš omezené na to, aby bylo možné stanovit farmakokinetiku sotrovimabu v této věkové skupině.

Další zvláštní populace
Na základě populačních farmakokinetických analýz nebyla farmakokinetika sotrovimabu po intravenózní infuzi ovlivněna věkem, pohlavím ani BMI. Na základě těchto charakteristik není nutná žádná úprava dávky. Tělesná hmotnost byla signifikantní kovariátou, ale rozsah účinku není důvodem k úpravě dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenita a mutagenita

Studie genotoxicity a karcinogenity nebyly u sotrovimabu provedeny.

Reprodukční toxicita

U sotrovimabu nebyly prováděny neklinické studie reprodukční a vývojové toxicity.

Toxikologie a/nebo farmakologie u zvířat

Žádná toxicita sotrovimabu nebyla identifikována ve dvoutýdenní toxikologické studii u makaků jávských s opakovanou intravenózní infuzí se 105denním obdobím zotavení při dávkách do 500 mg/kg, hladině bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL) a nejvyšší testované dávce. Hodnoty C_{max} a celková expozice AUC [součet AUC_0-168h po první dávce a $AUC_{0\text{-poslední}}$ po druhé dávce (den 8)] při NOAEL 500 mg/kg byly 13 500 µg/ml a 216 000 den*µg/ml, v daném pořadí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Histidin-hydrochlorid
Sacharosa
Polysorbát 80 (E 433)
Methionin
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

30 měsíců

Zředěný infuzní roztok

Zředěný roztok je určen k okamžitému použití. Pokud zředěný roztok není možné použít okamžitě, může být uchováván při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu až šesti hodin nebo v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu až 24 hodin od času naředění až do ukončení podávání.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednorázová injekční lahvička 10 ml třídy I z čirého borosilikátového skla s šedou chlorbutylovou elastomerovou zátkou potaženou fluorpolymerem a hliníkovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci výrobku a pro zacházení s ním

Přípravu před podáním musí zajistit kvalifikovaný zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky.

Příprava na ředění přípravku

1. Injekční lahvičku se sotrovimabem vyjměte z chladničky (2 °C – 8 °C). Ponechte na místě chráněném před světlem vyrovnat teplotu injekční lahvičky na okolní pokojovou teplotu po dobu přibližně 15 minut.
2. Injekční lahvičku vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje pevné částice a zda není viditelně poškozena. Pokud zjistíte, že je injekční lahvička nepoužitelná, zlikvidujte ji a pro přípravu použijte novou injekční lahvičku.
3. Před použitím injekční lahvičkou několikrát jemně zakružte tak, aby se netvořily vzduchové bubliny. Injekční lahvičku neprotřepávejte ani ji intenzívně nepromíchávejte.

Pokyny k ředění

1. Odeberte a zlikvidujte 8 ml z infuzního vaku s 50 ml nebo 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5% injekčního roztoku glukózy.
2. Z injekční lahvičky natáhněte 8 ml sotrovimabu.
3. Do infuzního vaku vstříkněte septem 8 ml sotrovimabu.
4. Nepoužité zbylé množství přípravku v injekční lahvičce zlikvidujte. Injekční lahvička je určena pro jednorázové použití a musí být použita pouze pro jednoho pacienta.
5. Před podáním infuze infuzní vak jemným kýváním 3–5krát jemně promíchejte. Infuzní vak nepřevracejte. Dbejte na to, aby se ve vaku nevytvořily vzduchové bubliny.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1562/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. prosince 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

07. 03. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.