

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xevudy 500 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 500 mg sotrovimab i 8 ml (62,5 mg/ml).

Sotrovimab är en monoklonal antikropp (IgG1, kappa) som är framställd i äggstocksceller från kinesisk hamster (CHO) med rekombinant- DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

En klar, färglös eller gul till brun lösning, fri från synliga partiklar, med ett pH-värde på cirka 6 och en osmolalitet på cirka 290 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xevudy är avsett för behandling av vuxna och ungdomar (från 12 års ålder som väger minst 40 kg) med coronavirussjukdom 2019 (covid-19) som inte behöver syrgastillförsel och som har förhöjd risk för sjukdomsprogression till svår covid-19 (se avsnitt 5.1).

Vid användning av Xevudy ska hänsyn tas till information om aktiviteten av sotrovimab virusvarianter av särskild betydelse (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Xevudy ska administreras under förhållanden där hantering av allvarliga överkänslighetsreaktioner, såsom anafylaxi, är möjlig och där patienter kan övervakas under administrering samt under minst en timme efter administrering (se avsnitt 4.4).

Det rekommenderas att Xevudy administreras inom 5 dagar från uppkomna symtom av covid-19 (se avsnitt 5.1).

Dosering

Vuxna och ungdomar (från 12 års ålder som väger minst 40 kg)

Rekommenderad dos är en singeldos på 500 mg genom intravenös infusion efter utspädning (se avsnitt 4.4 och 6.6).

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Xevudy för barn yngre än 12 år eller med en kroppsvikt under 40 kg har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

För intravenös användning.

Detta läkemedel måste spädas innan administrering.

Efter spädning rekommenderas det att lösningen administreras i 15 minuter (vid användning av en 50 ml-infusionspåse) eller i 30 minuter (vid användning av en 100 ml-infusionspåse) med ett 0,2 mikrometer in-line-filter.

Xevudy får inte administreras som intravenös stöt- eller bolusinjektion.

Anvisningar om beredning, spädning och infusion av läkemedlet finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverknings-satsnummer dokumenteras.

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi har rapporterats vid administrering av sotrovimab (se avsnitt 4.8). Om tecken eller symtom på en kliniskt signifikant överkänslighetsreaktion eller anafylaxi uppstår, bör administreringen stoppas omedelbart och lämpliga medicinska behandlingar och/eller understödande vård bör ges.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner (IRR) har observerats vid intravenös administrering av monoklonala antikroppar (se avsnitt 4.8). Dessa reaktioner kan vara allvarliga eller livshotande. Om en IRR uppstår, kan infusionen avbrytas, bromsas eller stoppas.

Antiviral resistens

Beslut gällande användning av Xevudy bör beakta vad som är känt om egenskaperna hos cirkulerande SARS-CoV-2 virus, inklusive regionala eller geografiska skillnader, samt tillgänglig information om känslighetsmönstret för sotrovimab (se avsnitt 5.1).

När molekyllära test- eller sekvenseringsdata finns tillgängliga bör de övervägas för att utesluta SARS-CoV-2-varianter som har visat sig ha minskad känslighet för sotrovimab.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Sotrovimab utsöndras inte via njurarna och metaboliseras inte av cytokrom P450 (CYP)-enzymer; därför är interaktioner med läkemedel som utsöndras via njurarna, eller som är substrat, inducerare eller hämmare av CYP-enzymer osannolika.

Farmakodynamiska interaktioner

In vitro-farmakodynamiska studier visade ingen antagonism mellan sotrovimab och remdesivir eller bamlanivimab.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av sotrovimab hos gravida kvinnor. Djurstudier har inte utvärderats med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). I ett test av korsreaktiv bindning med en proteinuppsättning som anrikats för humana embryofetala proteiner upptäcktes ingen bindning utanför målet. Eftersom sotrovimab är ett humant immunglobulin G (IgG) kan det potentiellt överföras via placenta från mamman till fostret. Den potentiella risken eller behandlingsnyttan med överföring av sotrovimab via placenta till fostret är inte känd.

Sotrovimab bör endast användas under graviditet om den förväntade nyttan för mamman motiverar den eventuella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om sotrovimab utsöndras i bröstmjolk eller absorberas systemiskt efter intag. Administrering av sotrovimab under amning kan övervägas när det är kliniskt indicerat.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av sotrovimab på manlig eller kvinnlig fertilitet. Effekter på hanars och honors fertilitet har inte utvärderats i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Xevudy har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Säkerheten för 500 mg-dosen sotrovimab, administrerad intravenöst, utvärderades hos icke sjukhusinlagda patienter med covid-19 i en placebokontrollerad, randomiserad studie (COMET-ICE, där 1 049 patienter behandlades med sotrovimab:placebo i förhållandet 1:1) och i två icke placebokontrollerade, randomiserade studier (COMET-PEAK, 193 patienter och COMET-TAIL, 393 patienter (se avsnitt 5.1). De vanligaste behandlingsorsakade biverkningarna var överkänslighetsreaktioner (2 %) och infusionsrelaterade reaktioner (1 %). Den mest allvarliga biverkningen var anafylaxi (0,05 %).

Biverkningstabell

Biverkningarna i tabell 1 anges efter organsystem och frekvens. Frekvenserna anges enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 1: Biverkningstabell

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner ^a Anafylaxi	Vanliga Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Mindre vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterade reaktioner	Vanliga

^a Såsom hudutslag och bronkospasm. Pruritus kan också ses som en manifestation av överkänslighetsreaktioner.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

IRR kan vara allvarliga eller livshotande (se avsnitt 4.4). Tecken och symtom på IRR kan inkludera feber, andningssvårigheter, minskad syremättnad, frossa, illamående, arytmi (t.ex. förmaksflimmer), takykardi, bradykardi, bröstsmärtor eller obehag, svaghet, förändrad mental status, huvudvärk, bronkospasm, hypotoni, hypertoni, angioödem, halsirritation, utslag inklusive utikaria, pruritus, myalgi, yrsel, trötthet och diafores.

Pediatrisk population

Baserat på begränsade data ($n = 7$) från ungdomar (i åldern 12 till under 18 år, med en kroppsvikt på minst 40 kg) identifierades inga nya biverkningar utöver dem som sågs i den vuxna populationen.

Data ($n = 3$) från barn (i åldern 6 till under 12 år, med en kroppsvikt på minst 15 kg) är alltför begränsade för att säkerhet ska kunna fastställas i denna grupp.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av sotrovimab. Vid överdosering bör patienten ges understödande behandling med lämplig övervakning efter behov.

En engångsdos på 2 000 mg sotrovimab (4 gånger rekommenderad dos) administrerad via intravenös infusion i 60 minuter har utvärderats i en klinisk studie ($N=81$) utan tecken på dosbegränsande toxicitet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsera och immunglobuliner, antivirala monoklonala antikroppar, ATC-kod: J06BD05

Verkningsmekanism

Sotrovimab är en human monoklonal IgG1-antikropp som binder till en konserverad epitop på den receptorbindande domänen av spikeproteinet hos SARS-CoV-2.

Antiviral aktivitet

Sotrovimab neutraliserade vildtyp SARS-CoV-2-virus *in vitro* med en halv maximal effektiv koncentration (EC₅₀) på 100,1 ng/ml).

Tabell 2: Sotrovimab neutraliseringsdata för SARS-CoV-2 varianter

SARS-CoV-2 variant		Faldig minskning i känslighet ^a	
Linje	WHO nomenklatur	Pseudotyp virus	Autentiskt virus
B.1.1.7	Alfa	Ingen förändring	Ingen förändring
B.1.351	Beta	Ingen förändring	Ingen förändring
P.1	Gamma	Ingen förändring	Ingen förändring
B.1.617.2	Delta	Ingen förändring	Ingen förändring
AY.1 och AY.2	Delta [+K417N]	Ingen förändring	Ej testad
AY.4.2	Delta [+]	Ingen förändring	Ej testad
B.1.427/B.1.429	Epsilon	Ingen förändring	Ej testad
B.1.526	Jota	Ingen förändring	Ej testad
B.1.617.1	Kappa	Ingen förändring	Ingen förändring
C.37	Lambda	Ingen förändring	Ej testad
B.1.621	Mu	Ingen förändring	Ej testad
B.1.1.529/BA.1	Omikron	Ingen förändring	Ingen förändring
BA.1.1	Omikron	Ingen förändring	Ingen förändring
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	Ej testad
BA.2.86 ^c	Omikron	100	Ej bestämd
BA.3	Omikron	7,3	Ej testad
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	Ej testad
BN.1 ^c	Omikron	778	Ej testad
BQ.1	Omikron	28,5	Ej testad
BQ.1.1	Omikron	94	31,2
BR.2	Omikron	10,2	Ej testad
CH.1.1	Omikron	12,4	57,3
EG.5.1	Omikron	Ej testad	9,5
FL.1.5.1	Omikron	7,5	Ingen förändring
HK.3	Omikron	8,4	Ej testad
HV.1	Omikron	6,4	Ej testad
JN.1 ^c	Omikron	252	Ej testad
XBB.1	Omikron	6,5	Ej testad
XBB.1.5	Omikron	11,3	33,3
XBB.1.5.10	Omikron	7,6	Ej testad
XBB.1.16	Omikron	6,9	10,6
XBB.1.16.1	Omikron	7,3	Ej testad
XBB.1.16.6	Omikron	6,2	Ej testad
XBB.2.3	Omikron	5,7	Ingen förändring
XBF	Omikron	9,4	Ej testad
XD	Saknas ^b	Ej testad	Ingen förändring

^a Baserat på EC₅₀ faldig förändring jämfört med vildtyp. Ingen förändring: ≤5 faldig förändring i EC₅₀ jämfört med vildtyp.

^b WHO har inte namngett varianten.

^c BA.2.86-, BN.1- och JN.1 varianterna innehåller K356T-substitutionen.

Antiviral resistens

Cellkulturstudier: Inget virusgenombrott observerades under 10 passager med virus (34 dagar) i närvaro av en fast antikroppskoncentration vid den lägsta testade koncentrationen (~10x EC₅₀). E340A identifierades som en sotrivimab mAb-resistensmutant (MARM) vid tvingad framväxt av resistensvarianter genom en selektionsmetod med ökande koncentrationer. En E340A-substitution uppstod i cellodlingsselektion av resistent virus och hade en >100-faldig minskning av aktiviteten i ett test med en pseudotyp viruslika partiklar (VLP).

Tabell 3 visar aktivitetsdata för sotrovimab mot epitopsekvenspolymorferna som utvärderades i pseudotyp VLP bedömningar i cellodling med Wuhan-Hu-1 och Omikron BA.1, BA.2 samt BA.5 spikeproteiner.

Tabell 3 Sotrovimab pseudotyped VLP bedömningar i cellodling mot epitopsubstitutioner

Referensposition	Substitution	Fold Reduction in Susceptibility ^a			
		Wuhan-Hu-1	Omikron BA.1	Omikron BA.2	Omikron BA.5
337	P337A	Ingen förändring	-	-	>133
	P337H	5,13	>631	>117	>120
	P337K	>304	-	-	-
	P337L	>192	-	-	-
	P337N	5,57	-	>143	>135
	P337Q	24,9	-	-	-
	P337R	>192	-	-	-
	P337S	Ingen förändring	>609	>117	>152
	P337T	10,62	-	>117	>120
340	E340A	>100	-	-	-
	E340D	Ingen förändring	>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	Ingen förändring	5,89	-	5,83
345	T345P	225	-	-	-
356	K356A	Ingen förändring	-	>129	>60,3
	K356E	Ingen förändring	-	-	>51,8
	K356M	Ingen förändring	-	>132	>86,1
	K356N	Ingen förändring	-	>101	>86,1
	K356Q	Ingen förändring	-	70,2	>86,1
	K356R	Ingen förändring	-	22	>69
	K356S	Ingen förändring	-	>143	>86,1
	K356T	5,90	>631	>117	>91,4

440	N ^b /K ^c 440D	Ingen förändring	-	5,13	Ingen förändring
441	L441N	72	-	-	-
	L441R	Ingen förändring	-	Ingen förändring	5,88

^a Baserat på EC₅₀ faldig förändring i förhållande till varje spikevirusvariant. Ingen förändring: ≤5-faldig förändring; -: visar ej testad.

^b Wuhan-Hu-1 stam

^c Omicron härstamningar

Kliniska studier: SARS-CoV-2 virus med baslinje- och behandlingsuppkomna substitutioner vid aminosyrarpositioner associerade med minskad känslighet för sotrovimab in vitro observerades hos patienter rekryterade till kliniska studier som fick en intravenös infusion av 500 mg sotrovimab (tabell 4). Bland de patienter som i studierna COMET-ICE och COMET-TAIL behandlades med en intravenös infusion av 500 mg sotrovimab och vid något besök, vid eller efter baslinjen, hade en detekterad substitution vid aminosyrarpositionerna 337 och/eller 340, uppfyllde 1 av 32 respektive ingen av 33 patienter det primära effektmåttet för progression till sjukhusinläggning i >24 timmar för akut behandling av någon sjukdom eller död oavsett orsak till och med dag 29. För denna enda patient detekterades E340K efter baslinjen och patienten var infekterad med Epsilon-varianten av SARS-CoV-2.

Tabell 4. Baslinje- och behandlingsuppkomna substitutioner detekterade hos sotrovimab-behandlade patienter vid aminosyrarpositioner associerade med minskad känslighet för sotrovimab

Klinisk studie	Baslinje ^a		Behandlings-uppkomna ^b	
	Substitutioner	Frekvens, % (n/N)	Substitutioner	Frekvens, % (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 = antal sotrovimab-behandlade patienter med en baslinjesubstitution detekterad vid spike-aminosyrarpositionerna 337 eller 340. Spike-position 356 inkluderades också i studien LUNAR, som rekryterade patienter med SARS-CoV 2-varianterna omikron BA.2, BA.4 eller BA.5; N = totala antalet sotrovimab-behandlade patienter med baslinjesekvensresultat.

^b n = antal sotrovimab-behandlade patienter med behandlingsuppkomna substitutioner detekterade vid spike-aminosyrarpositionerna 337 eller 340. Spike-position 356 inkluderades också i studien LUNAR, som rekryterade patienter med SARS-CoV 2-varianterna omikron BA.2, BA.4 eller BA.5; N = totala antalet sotrovimab-behandlade patienter med parade baslinje- och post-baslinjesekvensresultat.

^c En multicenter, singelarm, prospektiv, genomisk övervakningsstudie som utvärderade icke sjukhusinlagda immunkomprometterade patienter som fick en intravenös infusion med 500 mg sotrovimab.

Immunogenicitet

Behandlingsuppkomna anti-läkemedelsantikroppar (ADA) efter en engångsdos på 500 mg intravenöst infusion av sotrovimab detekterades hos 9 % (101/1101) av deltagarna i kontrollerade kliniska studier med uppföljning under 18-36 veckor. Inga deltagare med bekräftade behandlingsuppkomna ADA hade neutraliserande antikroppar mot sotrovimab, och det fanns inga tecken på ett samband mellan ADA och påverkan på säkerhet, effekt eller farmakokinetik efter en enstaka intravenös infusion.

Klinisk effekt

Studie 214367 (COMET-ICE) var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas II/III-studie som utvärderade sotrovimab som behandling för covid-19 hos icke-sjukhusinlagda, icke-vaccinerade vuxna patienter utan krav på extra syretillförsel vid studiestart. Studien inkluderade patienter med symtom under ≤5 dagar och laboratoriebekräftad SARS-CoV-2-infektion och genomfördes när vildtyp Wuhan-Hu-1-virus var dominerande med den högsta frekvensen av varianter som Alfa och Epsilon. Patienter som uppfyllde kriterierna för studien hade minst ett av följande: diabetes, fetma (BMI >30), kronisk njursjukdom, hjärtsvikt, kroniskt obstruktiv lungsjukdom eller måttlig till svår astma, eller var 55 år och äldre.

Patienterna randomiserades till en enda 500 mg-infusion av sotrovimab (N = 528) eller placebo (N = 529) under en timme. Inom intent-to-treat (ITT)-population på dag 29 var 46 % män och medianåldern var 53 år (intervall: 17-96), där 20 % var 65 år eller äldre och 11 % var över 70 år. Behandling gavs inom tre dagar efter symtom på covid-19 för 59 %, och 41 % blev behandlade inom 4-5 dagar. De fyra vanligaste fördefinierade riskfaktorerna eller komorbiditeterna var fetma (63 %), 55 år eller äldre (47 %), diabetes som krävde medicin (22 %) och måttlig till svår astma (17 %).

Den justerade relativa riskreduktionen för sjukhusinläggningar eller död vid dag 29 i ITT-populationen var 79 % (95 % KI; 50 % , 91 %). Skillnaden drevs av frekvensen sjukhusbesök, utan dödsfall i sotrovimab-armen och två dödsfall i placebo-armen, upp till dag 29. Inga patienter i sotrovimab-armen krävde användning av syre med högt flöde eller mekanisk ventilation jämfört med 14 deltagare i placebo-armen.

Tabell 5: Resultat för primära och sekundära effektmått i intent-to-treat-populationen i (COMET-ICE)

	sotrovimab (500 mg IV-infusion) N=528	Placebo N=529
Primärt effektmått		
Progression av covid-19 som definierats av sjukhusbesök >24 timmar för akut behandling av sjukdom eller dödsfall på grund av alla möjliga orsaker (dag 29)		
Proportion (n, %) ^a	6 (1 %)	30 (6 %)
Justerad relativ riskreduktion (95 % KI)	79 % (50 %, 91 %)	
p-värde	<0,001	
Sekundära effektmått		
Progression för utveckling av covid-19 med svår och/eller kritisk påverkan på luftvägarna (dag 29) ^b		
Proportion (n, %)	7 (1 %)	28 (5 %)
Justerad relativ riskreduktion (95 % KI)	74 % (41 %, 88 %)	
p-värde	0,002	
^a Inga deltagare i sotrovimab-armen behövde intensivvård, medan 9 deltagare i placebo-armen behövde intensivvård.		
^b Progression för utveckling av covid-19-symtom med allvarlig och/eller kritisk påverkan på andning definierades som behov av syrgastillskott (nasal kanyl/ansiktsmask med lågt flöde, icke-invasiv ventilation med syre med högt flöde, mekanisk ventilation eller extrakorporeal membranoxygenering [ECMO]).		

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Xevudy för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av covid-19 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser, efter en 15 minuters till 1 timmes intravenös infusion av 500 mg var det geometriska medelvärde C_{max} 170 mikrogram/ml (N = 1 188, CVb % 53,4), och det geometriska medelvärde av koncentrationen vid dag 28 var 39,7 mikrogram/ml (N = 1 188, CVb % 37,6).

Distribution

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var det geometriska medelvärde för distributionsvolym vid steady state 7,9 l.

Metabolism

Sotrovimab bryts ned av proteolytiska enzymer som finns på flera ställen i kroppen.

Eliminering

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var genomsnittligt systemiskt clearance (CL) 95 ml/dag med en median terminal halveringstid på cirka 61 dagar.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Baserat på populations-farmakokinetiska analyser fanns det ingen skillnad i sotrovimabs farmakokinetik hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Sotrovimab är för stort för att kunna utsöndras via njurarna, och nedsatt njurfunktion förväntas därför inte ha någon effekt på elimineringen. Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser fanns det dessutom ingen skillnad i sotrovimabs farmakokinetik hos patienter med mildt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom sotrovimab bryts ned av proteolytiska enzymer som finns i många kroppsvävnader och inte är begränsade till levervävnad så förväntas det inte att förändrad leverfunktion har någon effekt på elimineringen. Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser fanns det dessutom ingen skillnad i sotrovimabs farmakokinetik hos patienter med mild till måttlig förhöjning av alaninaminotransferas (1,25 till <5 x ULN).

Pediatrisk population

Begränsade data om farmakokinetiken för sotrovimab hos patienter under 18 år har hämtats från studien COMET-TAIL (se avsnitt 4.8) och studien COMET-PACE. Studien COMET-PACE är en öppen, pediatrisk studie utan komparator som avslutades innan rekryteringen slutförts. Den rekommenderade doseringen för ungdomar från 12 år och med minst 40 kg kroppsvikt baserades på en allometrisk skalningsmetod som redogjorde för effekten av kroppsviktsförändringar kopplat till ålder på clearance och distributionsvolym. Denna metod stöds av en populationsfarmakokinetisk analys, som visar att exponeringarna av sotrovimab i serum hos ungdomar var jämförbara med dem som sågs hos vuxna. Efter intravenös infusion av 500 mg sotrovimab hos 7 ungdomar var det geometriska medelvärdet för $C_{\max}$ 180 µg/ml (geometrisk CV% 25,6) och det geometriska medelvärdet för koncentrationen dag 29 var 47,4 µg/ml (geometrisk CV% 17,0).

Data (n = 3) från barn (i åldern 6 till under 12 år, med en kroppsvikt på minst 15 kg) är alltför begränsade för att farmakokinetiken för sotrovimab ska kunna fastställas i denna grupp.

Andra särskilda populationer

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser påverkade ålder, kön eller BMI inte farmakokinetiken för sotrovimab efter intravenös infusion. Ingen dosjustering är motiverad baserat på dessa karakteristika. Kroppsvikt var en signifikant kovariat, men effektens magnitud motiverar inte dosjustering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenes/mutagenes

Sotrovimab har inte studerats avseende genotoxicitet och karcinogenicitet.

Reproduktionstoxikologi

Icke-kliniska studier av reproduktionstoxikologi och utvecklingstoxicitet har inte utförts med sotrovimab.

Toxikologi och farmakologi hos djur

Ingen toxicitet av sotrovimab påvisades i en 2-veckors toxikologistudie på cynomolgusapa med upprepade i.v. infusioner, med en 105-dagars återhämningsperiod, av doser upp till 500 mg/kg, som var nivån utan observerad negativ effekt (NOAEL) och den högsta testade dosen. Värdena för $C_{\max}$

och total exponering (summan av AUC_{0-168h} efter dos 1 och AUC_{0-last} efter dos 2 [dag 8]) vid NOAEL 500 mg/kg var 13 500 µg/ml respektive 216 000 dag*µg/ml.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin
Histidinmonohydroklorid
Sackaros
Polysorbat 80 (E 433)
Metionin
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

42 månader.

Utspädd infusionsvätska, lösning

Den utspädda lösningen är avsedd att användas omedelbart. Om omedelbar administrering inte är möjlig efter utspädning kan den utspädda lösningen förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) i upp till 6 timmar eller i kylskåp (2 °C till 8 °C) i upp till 24 timmar från utspädningen till slutet av administreringen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml injektionsflaska för engångsbruk, klart glas, typ I borosilikat, med en grå klorbutylelastomerpropp laminerad med fluorpolymer, förseglad med ett avtagbart aluminiumlock.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Behandlingen bör beredas av kvalificerad sjukvårdspersonal med aseptisk teknik.

Förberedelser för spädning

1. Avlägsna en injektionsflaska med sotrovimab från kylskåpet (2 °C till 8 °C). Låt injektionsflaskan stå i rumstemperatur, skyddad från ljus, i cirka 15 minuter.
2. Inspektera flaskan visuellt för att säkerställa att den är fri från partiklar och att det inte finns några synliga skador på flaskan. Om injektionsflaskan identifieras som oanvändbar, kassera den och gör om beredningen med en ny injektionsflaska.

3. Vrid flaskan försiktigt flera gånger före användning utan att skapa luftbubblor. Injektionsflaskan får inte skakas eller kraftigt snurras.

Spädningsanvisningar

1. Dra ut och kassera 8 ml från en infusionspåse innehållande 50 ml eller 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning eller 5 % glukos för infusion.
2. Dra ut 8 ml från injektionsflaskan med sotrovimab.
3. Injicera 8 ml sotrovimab i infusionspåsen via septum.
4. Eventuell oanvänd vätska i injektionsflaskan ska kasseras. Injektionsflaskan är endast avsedd för engångsbruk och ska endast användas för en patient.
5. Skaka försiktigt infusionspåsen fram och tillbaka 3 till 5 gånger före infusionen. Vänd inte upp och ner på infusionspåsen. Undvik att bilda luftbubblor.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1562/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 december 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.