

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xevudy 500 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 500 mg de sotrovimab dans 8 mL (62,5 mg/mL).

Sotrovimab est un anticorps monoclonal (IgG1, kappa) produit dans des cellules Ovariennes de Hamster Chinois (OHC) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient(s) à effet notoire :

Ce médicament contient 4,8 mg de polysorbate 80 dans chaque dose de 500 mg.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile)

Solution limpide, incolore ou jaune à brune, exempte de particules visibles, avec un pH d'environ 6 et une osmolalité d'environ 290 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xevudy est indiqué pour le traitement des adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 (voir rubrique 5.1).

L'utilisation de Xevudy doit tenir compte des informations sur l'activité du sotrovimab contre les variants viraux préoccupants (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Xevudy doit être administré dans des conditions permettant la prise en charge des réactions d'hypersensibilité sévères, telles que l'anaphylaxie, et la surveillance des patients durant l'administration et pendant au moins 1 heure après l'administration (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé d'administrer Xevudy dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19 (voir rubrique 5.1).

Posologie

Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg)

La dose recommandée est une perfusion intraveineuse unique de 500 mg administrée après dilution (voir rubriques 4.4 et 6.6).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Xevudy chez les enfants de moins de 12 ans ou pesant moins de 40 kg n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Pour administration intraveineuse.

Ce médicament doit être dilué avant d'être administré.

Une fois diluée, il est recommandé d'administrer la solution en 15 minutes (en cas d'utilisation d'une poche pour perfusion de 50 mL) ou en 30 minutes (en cas d'utilisation d'une poche pour perfusion de 100 mL) avec un filtre en ligne de 0,2 µm.

Xevudy ne doit pas être administré par injection intraveineuse rapide ou par injection en bolus.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions d'hypersensibilité incluant l'anaphylaxie

Des réactions d'hypersensibilité, incluant l'anaphylaxie, ont été rapportées avec l'administration de sotrovimab (voir rubrique 4.8). Si des signes ou des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité cliniquement significative ou d'une anaphylaxie apparaissent, l'administration doit être arrêtée immédiatement et un traitement médicamenteux approprié et/ou un traitement symptomatique doivent être administrés.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion (RLPs) ont été observées avec l'administration intraveineuse d'anticorps monoclonaux (voir rubrique 4.8). Ces réactions peuvent être sévères ou menacer le pronostic vital. Si une RLP se produit, la perfusion peut être interrompue, ralentie ou arrêtée.

Résistance antivirale

Les décisions concernant l'utilisation de Xevudy doivent tenir compte des informations disponibles concernant les caractéristiques des virus SARS-CoV-2 en circulation, y compris des différences régionales ou géographiques, et des informations disponibles sur les profils de sensibilité au sotrovimab (voir rubrique 5.1).

Lorsque les résultats d'un test moléculaire ou de séquençage sont disponibles, ils doivent être pris en compte afin d'exclure une utilisation sur les variants du SARS-CoV-2 dont la sensibilité au sotrovimab est réduite.

Polysorbate

Ce médicament contient 4,8 mg de polysorbate 80 dans chaque dose de 500 mg. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Sotrovimab n'est pas éliminé par voie rénale ou métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) ; par conséquent, il est peu probable qu'il y ait des interactions avec des médicaments qui sont éliminés par voie rénale ou qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes du CYP.

Interactions pharmacodynamiques

Les études pharmacodynamiques *in vitro* n'ont montré aucun antagonisme entre le sotrovimab et le remdésivir ou le bamlanivimab.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de sotrovimab chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas évalué la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Dans un essai de liaison à réactivité croisée utilisant une série de protéines enrichie en protéines embryofœtales humaines, aucune fixation hors de la cible n'a été détectée. Le sotrovimab étant une immunoglobuline G (IgG) humaine, il existe un risque potentiel de passage placentaire de la mère vers le fœtus en développement. Le bénéfice potentiel du traitement ou le risque de passage placentaire du sotrovimab au fœtus en développement n'est pas connu.

Le sotrovimab ne doit être utilisé pendant la grossesse, que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion du sotrovimab dans le lait maternel ou sur son absorption par voie systémique après ingestion. L'administration du sotrovimab peut être envisagée pendant l'allaitement lorsque cela est cliniquement justifié.

Fertilité

Il n'existe pas de données chez l'Homme concernant les effets du sotrovimab sur la fertilité masculine ou féminine. Les effets sur la fertilité des mâles et des femelles n'ont pas été évalués dans les études chez l'animal.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Xevudy n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'une dose de 500 mg de sotrovimab administrée par voie intraveineuse a été évaluée chez des patients non-hospitalisés atteints de la COVID-19, dans une étude randomisée contrôlée par placebo (COMET-ICE, 1049 patients traités selon un ratio 1:1 par sotrovimab : placebo), et dans deux études randomisées non-contrôlées par placebo (COMET-PEAK, 193 patients et COMET-TAIL, 393 patients) (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables les plus fréquents ont été les réactions d'hypersensibilité (2%) et les réactions liées à la perfusion (1%). L'effet indésirable le plus grave a été l'anaphylaxie (0,05 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables du Tableau 1 sont listés par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classe de système d'organe	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité ^a Anaphylaxie	Fréquent Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réactions liées à la perfusion	Fréquent

^a Telles qu'une éruption cutanée et un bronchospasme. Un prurit peut également être considéré comme une manifestation des réactions d'hypersensibilité.

Description de certains effets indésirables

Réactions liées à la perfusion

Les RLPs peuvent être sévères ou menacer le pronostic vital (voir rubrique 4.4). Les signes et symptômes des RLPs peuvent inclure : fièvre, difficultés respiratoires, diminution de la saturation en oxygène, frissons, nausées, arythmie (par exemple fibrillation auriculaire), tachycardie, bradycardie, gêne ou douleur thoracique, faiblesse, altération de l'état mental, céphalées, bronchospasme, hypotension, hypertension, angioœdème, irritation de la gorge, éruption cutanée incluant urticaire, prurit, myalgie, vertiges, fatigue et diaphorèse.

Population pédiatrique

Sur la base de données limitées (n=7) obtenues chez des adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg), aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié par rapport à ceux observés dans la population adulte.

Les données (n=3) obtenues chez les enfants (âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant au moins 15 kg) sont trop limitées pour établir un profil de sécurité dans ce groupe.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage de sotrovimab. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate, si nécessaire.

Une dose unique de 2000 mg de sotrovimab (4 fois la dose recommandée) administrée par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes a été évaluée dans un essai clinique (N=81) sans preuve de toxicité limitant la dose.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunsérums et immunoglobulines, anticorps monoclonaux antiviraux, code ATC : J06BD05

Mécanisme d'action

Le sotrovimab est un anticorps monoclonal (Acm) humain de type IgG1 qui se lie à un épitope conservé du domaine de liaison au récepteur de la protéine de spicule du SARS-CoV-2.

Activité antivirale

Le sotrovimab a neutralisé *in vitro* le virus SARS-CoV-2 de type sauvage, avec une concentration efficace à 50% (CE₅₀) de 100,1 ng/mL.

Tableau 2: Données de neutralisation par le sotrovimab des variants du SARS-CoV-2

Variants du SARS-CoV-2		Facteur de diminution de la sensibilité ^a	
Lignée	Nomenclature de l'OMS	Virus pseudotypés	Virus authentiques
B.1.1.7	Alpha	Pas de changement	Pas de changement
B.1.351	Beta	Pas de changement	Pas de changement
P.1	Gamma	Pas de changement	Pas de changement
B.1.617.2	Delta	Pas de changement	Pas de changement
AY.1 and AY.2	Delta [+K417N]	Pas de changement	Non testé
AY.4.2	Delta [+]	Pas de changement	Non testé
B.1.427/B.1.429	Epsilon	Pas de changement	Non testé
B.1.526	Iota	Pas de changement	Non testé
B.1.617.1	Kappa	Pas de changement	Pas de changement
C.37	Lambda	Pas de changement	Non testé
B.1.621	Mu	Pas de changement	Non testé
B.1.1.529/BA.1	Omicron	Pas de changement	Pas de changement
BA.1.1	Omicron	Pas de changement	Pas de changement

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	Non testé
BA.2.86 ^c	Omicron	100	Non déterminé
BA.3	Omicron	7,3	Non testé
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	Non testé
BN.1 ^c	Omicron	778	Non testé
BQ.1	Omicron	28,5	Non testé
BQ.1.1	Omicron	94	31,2
BR.2	Omicron	10,2	Non testé
CH.1.1	Omicron	12,4	57,3
EG.5.1	Omicron	Non testé	9,5
FL.1.5.1	Omicron	7,5	Pas de changement
HK.3	Omicron	8,4	Non testé
HV.1	Omicron	6,4	Non testé
JN.1 ^c	Omicron	252	Non testé
XBB.1	Omicron	6,5	Non testé
XBB.1.5	Omicron	11,3	33,3
XBB.1.5.10	Omicron	7,6	Non testé
XBB.1.16	Omicron	6,9	10,6
XBB.1.16.1	Omicron	7,3	Non testé
XBB.1.16.6	Omicron	6,2	Non testé
XBB.2.3	Omicron	5,7	Pas de changement
XBF	Omicron	9,4	Non testé
XD	Aucune ^b	Non testé	Pas de changement

^a Basé sur le facteur de variation de la CE₅₀ par rapport au type sauvage. Pas de changement : ≤5 fois la CE₅₀ par rapport au type sauvage.

^b Le variant n'a pas été nommé par l'OMS.

^c Les variants BA.2.86, BN.1 et JN.1 contiennent la substitution K356T.

Résistance antivirale

Études en culture cellulaire : Aucune émergence virale n'a été observée après 10 passages du virus (34 jours) en présence d'une concentration fixe d'anticorps, à la plus faible concentration testée (~ 10x la CE₅₀). Forcer l'émergence de variants résistants grâce à une méthode de sélection de concentration croissante a identifié la mutation E340A comme étant une mutation résistante à l'Acm sotrovimab. Une substitution E340A a émergé en culture cellulaire par sélection de virus résistant et celui-ci avait une réduction d'activité >100 fois lors d'un test sur pseudo-particule virale (PPV).

Le tableau 3 présente les données d'activité du sotrovimab contre les polymorphismes de séquence des épitopes évalués sur des PPV en culture cellulaire à l'aide des protéines de spicule Wuhan-Hu-1 et Omicron BA.1, BA.2 et BA.5.

Tableau 3 : Evaluations du sotrovimab contre les substitutions d'épitope des PPV en culture cellulaire

Position de référence	Substitution	Facteur de diminution de la sensibilité ^a			
		Wuhan-Hu-1	Omicron BA.1	Omicron BA.2	Omicron BA.5
337	P337A	Pas de changement	-	-	>133
	P337H	5,13	>631	>117	>120
	P337K	>304	-	-	-
	P337L	>192	-	-	-
	P337N	5,57	-	>143	>135
	P337Q	24,9	-	-	-
	P337R	>192	-	-	-
	P337S	Pas de changement	>609	>117	>152
	P337T	10,62	-	>117	>120
340	E340A	>100	-	-	-
	E340D	Pas de changement	>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	Pas de changement	5,89	-	5,83
345	T345P	225	-	-	-
356	K356A	Pas de changement	-	>129	>60,3
	K356E	Pas de changement	-	-	>51,8
	K356M	Pas de changement	-	>132	>86,1
	K356N	Pas de changement	-	>101	>86,1
	K356Q	Pas de changement	-	70,2	>86,1
	K356R	Pas de changement	-	22	>69
	K356S	Pas de changement	-	>143	>86,1
	K356T	5,90	>631	>117	>91,4
440	N ^b /K ^c 440D	Pas de changement	-	5,13	Pas de changement
441	L441N	72	-	-	-
	L441R	Pas de changement	-	Pas de changement	5,88

^a Basé sur le facteur de variation de la CE₅₀ par rapport à chaque spicule virale des variants. Pas de changement : ≤5 fois ; - : n'a pas été testé.

^b Souche Wuhan-Hu-1

Études cliniques : Des virus du SARS-CoV-2 présentant des substitutions à l'inclusion et apparues au cours du traitement, à des positions d'acides aminés associées à une sensibilité réduite au sotrovimab *in vitro* ont été observés chez des patients inclus dans des études cliniques et ayant reçu une perfusion intraveineuse de 500 mg de sotrovimab (Tableau4). Dans les études COMET-ICE et COMET-TAIL, parmi les patients traités par une perfusion intraveineuse de 500 mg de sotrovimab et chez lesquels une substitution a été détectée aux positions d'acides aminés 337 et/ou 340 lors de n'importe quelle visite, à l'inclusion ou après l'inclusion, 1 patient sur 32 et 0 patient sur 33, respectivement, a atteint le critère d'évaluation principal relatif à la progression, défini par une hospitalisation > 24 heures pour la prise en charge aiguë de toute maladie ou un décès quelle qu'en soit la cause au Jour 29. Une substitution E340K a été détectée chez cet unique patient après l'inclusion et il était infecté par le variant Epsilon du SARS-CoV-2.

Tableau 4 : Substitutions présentes à l'inclusion et apparues au cours de traitement, détectées chez les patients traités par le sotrovimab, à des positions d'acides aminés associées à une sensibilité réduite au sotrovimab

Etude clinique	A l'inclusion ^a		Emergence au cours du traitement ^b	
	Substitutions	Fréquence, % (n/N)	Substitutions	Fréquence, % (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 = nombre de patients traités par sotrovimab ayant une substitution présente à l'inclusion, détectée aux positions d'acides aminés 337 ou 340 de la spicule. La position 356 de la spicule a également été incluse pour l'étude LUNAR qui a recruté des patients infectés par des variants du SARS-CoV-2 de la lignée Omicron BA.2, BA.4 ou BA.5 ; N = nombre total de patients traités par sotrovimab pour lesquels les résultats de la séquence étaient disponibles à l'inclusion.

^b n = nombre de patients traités par sotrovimab pour lesquels des substitutions sont apparues au cours du traitement aux positions d'acides aminés 337 ou 340 de la spicule. La position 356 de la spicule a également été incluse pour l'étude LUNAR qui a recruté des patients infectés par des variants de la lignée Omicron BA.2, BA.4 ou BA.5 ; N = nombre total de patients traités par sotrovimab pour lesquels les résultats de la séquence étaient disponibles à l'inclusion et après l'inclusion.

^c Etude de surveillance génomique, prospective, multicentrique et à un seul bras, qui a suivi des patients immunodéprimés non-hospitalisés ayant reçu une perfusion intraveineuse de 500 mg de sotrovimab.

Immunogénicité

Des anticorps anti-médicament (AAM) apparus au cours du traitement et dirigés contre le sotrovimab administré en une perfusion intraveineuse unique de 500 mg ont été détectés chez 9% (101/1101) des participants, dans des études cliniques contrôlées avec des durées de suivi de 18-36 semaines. Aucun participant pour lequel l'apparition des AAM au cours du traitement a été confirmée n'avait d'anticorps neutralisants contre le sotrovimab, et rien ne permettait d'associer les AAM avec un quelconque impact sur la sécurité, l'efficacité ou la pharmacocinétique après une perfusion intraveineuse unique.

Efficacité clinique

L'étude 214367 (COMET-ICE) est une étude de Phase II/III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, qui a évalué le sotrovimab comme traitement de la COVID-19 chez des patients adultes, non vaccinés, non-hospitalisés qui n'avaient besoin d'aucune forme de supplémentation en oxygène à l'entrée dans l'étude. L'étude a inclus des patients présentant des symptômes depuis ≤ 5 jours et une infection par le SARS-CoV-2 confirmée en laboratoire, et a été menée lorsque le virus Wuhan-Hu-1 de type sauvage était prédominant, les variants Alpha et Epsilon étant les plus fréquents. Les patients éligibles avaient au moins un des critères suivants : diabète, obésité (IMC > 30), maladie rénale chronique, insuffisance cardiaque congestive, bronchopneumopathie chronique obstructive, ou un asthme modéré à sévère, ou étaient âgés de 55 ans et plus.

Les patients ont été randomisés pour recevoir une perfusion unique de 500 mg de sotrovimab (N=528) ou de placebo (N = 529) pendant 1 heure. Dans la population en Intention de Traiter (ITT) au Jour 29, 46% des patients étaient des hommes et l'âge médian était de 53 ans (intervalle : 17-96), avec 20% âgés de 65 ans ou plus et 11% âgés de plus de 70 ans. Le traitement a été administré dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19 pour 59% des patients et 41% ont été traités dans les 4 à 5 jours. Les quatre facteurs de risque ou comorbidités prédéfinis les plus fréquents étaient l'obésité (63%), l'âge de 55 ans ou plus (47%), le diabète nécessitant un traitement (22%) et l'asthme modéré à sévère (17%).

La réduction du risque relatif ajusté d'hospitalisation ou de décès au Jour 29 dans la population en ITT était de 79% (IC à 95% : 50%, 91%). La différence était due aux taux d'hospitalisation, avec aucun décès dans le bras sotrovimab et deux décès dans le bras placebo jusqu'au Jour 29. Aucun patient du bras sotrovimab, versus 14 dans le bras placebo, n'a eu besoin d'oxygène à haut débit ou de ventilation mécanique jusqu'au Jour 29.

Tableau 5 : Résultats des critères d'évaluation principal et secondaire dans la population en ITT (COMET-ICE)

	Sotrovimab (perfusion IV de 500 mg) N= 528	Placebo N= 529
Critère d'évaluation principal		
Progression de la COVID-19 telle que définie par une hospitalisation >24 heures pour la prise en charge aiguë de toute maladie ou décès quelle qu'en soit la cause (jour 29)		
Proportion (n, %) ^a	6 (1%)	30 (6%)
Réduction du risque relatif ajusté (IC 95%)	79% (50% ; 91%)	
Valeur-p	<0,001	
Critère d'évaluation secondaire		
Progression vers le développement d'une COVID-19 respiratoire critique et/ou sévère (jour 29) ^b		
Proportion (n, %)	7 (1%)	28 (5%)
Réduction du risque relatif ajusté (IC 95%)	74% (41% ; 88%)	
Valeur-p	0,002	
^a Aucun participant n'a nécessité un transfert en unité de soins intensifs (USI) dans le bras sotrovimab versus 9 participants dans le bras placebo.		
^b Progression vers le développement d'une COVID-19 respiratoire critique et/ou sévère définie par le besoin d'une supplémentation en oxygène (masque facial/canules nasales à faible débit, oxygène à haut débit, ventilation non invasive, ventilation mécanique ou oxygénation par membrane extracorporelle [ECMO]).		

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xevudy dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la COVID-19 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

D'après des analyses pharmacocinétiques de population, après une perfusion intraveineuse de 500 mg pendant 15 minutes à 1 heure, la moyenne géométrique de la C_{\max} était de 170 µg/mL (N = 1188, CVb% 53,4) et la moyenne géométrique de la concentration au Jour 28 était de 39,7 µg/mL (N = 1188, CVb% 37,6).

Distribution

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution moyen géométrique à l'état d'équilibre était de 7,9 L.

Biotransformation

Le sotrovimab est dégradé par des enzymes protéolytiques qui sont largement distribuées dans l'organisme.

Élimination

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, la clairance (CL) systémique moyenne était de 95 mL/jour, avec une demi-vie terminale médiane d'environ 61 jours.

Populations spécifiques

Patients âgés

Sur la base d'analyses pharmacocinétiques de population, il n'y avait aucune différence au niveau de la pharmacocinétique du sotrovimab chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Le sotrovimab a une taille trop importante pour être excrété par voie rénale ; par conséquent, l'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'effet sur l'élimination. De plus, sur la base d'analyses pharmacocinétiques de population, il n'y avait aucune différence au niveau de la pharmacocinétique du sotrovimab chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Insuffisance hépatique

Le sotrovimab est dégradé par des enzymes protéolytiques largement distribuées, non limitées au tissu hépatique ; par conséquent, les modifications de la fonction hépatique ne devraient pas avoir d'effet sur l'élimination. De plus, sur la base d'analyses pharmacocinétiques de population, il n'y avait aucune différence au niveau de la pharmacocinétique du sotrovimab chez les patients présentant une augmentation légère à modérée de l'alanine aminotransférase ($1,25 \leq < 5 \times \text{LSN}$).

Population pédiatrique

Des données limitées sur la pharmacocinétique du sotrovimab chez les patients âgés de moins de 18 ans, ont été obtenues dans l'étude COMET-TAIL (voir rubrique 4.8) et l'étude COMET-PACE. L'étude COMET-PACE est une étude pédiatrique non-comparative, menée en ouvert, qui a été interrompue avant la fin du recrutement. La dose recommandée chez les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg était basée sur une approche de mise à l'échelle allométrique qui tient

compte de l'effet des changements de poids corporel associés à l'âge, sur la clairance et le volume de distribution. Cette approche est étayée par une analyse pharmacocinétique de population, qui montre que les expositions sériques du sotrovimab chez les adolescents sont comparables à celles observées chez les adultes. Après perfusion intraveineuse de 500 mg de sotrovimab chez 7 adolescents, la moyenne géométrique de la C_{max} était de 180 µg/mL (CV% géométrique de 25,6) et la moyenne géométrique de la concentration au Jour 29 était de 47,4 µg/mL (CV% géométrique de 17,0).

Les données (n=3) chez les enfants (âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant au moins 15 kg) sont trop limitées pour établir la pharmacocinétique du sotrovimab dans cette tranche d'âge.

Autres populations particulières

D'après les analyses pharmacocinétiques de population, la pharmacocinétique du sotrovimab après perfusion intraveineuse n'a pas été affectée par l'âge, le sexe ou l'IMC. Aucun ajustement posologique n'est justifié sur la base de ces caractéristiques. Le poids corporel était une covariable significative, mais l'ampleur de l'effet ne justifie pas un ajustement posologique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénèse/mutagenèse

Aucune étude de génotoxicité et de carcinogénicité n'a été menée avec le sotrovimab.

Toxicologie de la reproduction

Aucune étude non clinique de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été menée avec le sotrovimab.

Pharmacologie et toxicologie chez l'animal

Aucune toxicité n'a été identifiée avec le sotrovimab dans une étude toxicologique à dose répétée par perfusion IV pendant 2 semaines chez le singe Cynomolgus, avec une période de récupération de 105 jours, à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg, la dose sans effet toxique observable (NOAEL) et la plus forte dose testée. Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC de l'exposition totale [somme de l'ASC_{0-168h} après la Dose 1 et de l'ASC_{0-dernière} après la Dose 2 (Jour 8)] à la NOAEL de 500 mg/kg étaient respectivement de 13500 µg/mL et 216000 jour*µg/mL.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Monochlorhydrate d'histidine
Saccharose
Polysorbate 80 (E 433)
Méthionine
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

4 ans.

Solution diluée pour perfusion

La solution diluée est destinée à être utilisée immédiatement. Si après la dilution, l'administration immédiate n'est pas possible, la solution diluée peut être conservée à température ambiante (jusqu'à 25°C) pendant 6 heures maximum ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pendant 24 heures maximum entre le moment de la dilution et la fin de l'administration.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon à usage unique de 10 mL en verre borosilicaté transparent de Type I, muni d'un bouchon gris en élastomère de chlorobutyle laminé avec du fluoropolymère, scellé par un opercule en aluminium amovible.

Contenu: 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le traitement doit être préparé par un professionnel de santé qualifié en utilisant une technique aseptique.

Préparation pour la dilution

1. Sortir un flacon de sotrovimab du réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Laisser le flacon atteindre la température ambiante, à l'abri de la lumière, pendant environ 15 minutes.
2. Inspecter visuellement le flacon pour s'assurer qu'il est exempt de particules et qu'il n'y a aucun dommage visible sur le flacon. Si le flacon est identifié comme étant inutilisable, le jeter et recommencer la préparation avec un nouveau flacon.
3. Agiter doucement le flacon d'un mouvement circulaire plusieurs fois avant de l'utiliser sans créer de bulle d'air. Ne pas secouer et ne pas agiter vigoureusement le flacon.

Instructions de dilution

1. Prélever et jeter 8 mL d'une poche pour perfusion contenant 50 mL ou 100 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de glucose pour perfusion à 5%.
2. Prélever 8 mL du flacon de sotrovimab.
3. Injecter les 8 mL de sotrovimab dans la poche de perfusion via le septum.
4. Jeter tout produit inutilisé restant dans le flacon. Le flacon est à usage unique et ne doit être utilisé que pour un seul patient.
5. Avant la perfusion, faire balancer doucement la poche de perfusion 3 à 5 fois d'avant en arrière. Ne pas retourner la poche de perfusion. Éviter de former des bulles d'air.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1562/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 Décembre 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.