

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xevudy 500 mg concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 500 mg di sotrovimab in 8 mL (62,5 mg/mL).

Sotrovimab è un anticorpo monoclonale (IgG1, kappa) prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese (CHO) con tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione chiara, incolore o da gialla a marrone, priva di particelle visibili, con un pH di circa 6 e un'osmolalità di circa 290 mOsm/kg.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Xevudy è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e che abbiano un peso corporeo di almeno 40 kg) che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 severa (vedere paragrafo 5.1).

L'uso di Xevudy deve tenere conto delle informazioni sull'attività di sotrovimab contro le varianti virali di interesse (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Xevudy deve essere somministrato in condizioni in cui sia possibile la gestione di gravi reazioni di ipersensibilità, come l'anafilassi e i pazienti possano essere monitorati durante e per almeno un'ora dopo la somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda di somministrare Xevudy entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19 (vedere paragrafo 5.1).

### Posologia

*Adulti e adolescenti (a partire dai 12 anni di età e 40 kg di peso corporeo)*

La dose raccomandata è una singola infusione endovenosa (e.v.) da 500 mg somministrata dopo la diluizione (vedere paragrafi 4.4 e 6.6).

## Popolazioni speciali

### *Anziani*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

### *Compromissione renale*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

### *Compromissione epatica*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Xevudy nei bambini di età inferiore ai 12 anni o di peso corporeo inferiore a 40 kg non sono ancora state stabilite (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati disponibili.

## Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Questo medicinale deve essere diluito prima della somministrazione.

Una volta diluito, si raccomanda di somministrare la soluzione nell'arco di 15 minuti (quando si utilizza una sacca infusoriale da 50 mL) oppure nell'arco di 30 minuti (qualora si utilizzi una sacca infusoriale da 100 mL) con un filtro in linea da 0,2 µm.

Xevudy non deve essere somministrato come iniezione endovenosa rapida o bolo.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

### Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi

A seguito della somministrazione di sotrovimab sono state segnalate reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano segni e sintomi clinicamente significativi di una reazione di ipersensibilità o anafilassi, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta e si deve avviare una terapia appropriata e/o cure di supporto.

### Reazioni correlate all'infusione

Con la somministrazione endovenosa di anticorpi monoclonali sono state osservate reazioni correlate all'infusione (*infusion-related reactions* - IRR) (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni possono essere severe o pericolose per la vita. Se si verifica una IRR, l'infusione può essere interrotta, rallentata o fermata.

### Resistenza antivirale

Le decisioni relative all'uso di Xevudy devono prendere in considerazione le conoscenze sulle caratteristiche dei virus SARS-CoV-2 in circolazione, comprese le differenze regionali o geografiche e le informazioni disponibili sui modelli di suscettibilità a sotrovimab (vedere paragrafo 5.1).

Quando sono disponibili test molecolari o dati di sequenziamento, essi devono essere presi in considerazione per escludere le varianti del SARS-CoV-2 che abbiano dimostrato di avere una ridotta suscettibilità al sotrovimab.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

##### Interazioni farmacocinetiche

Non sono stati condotti studi di interazione.

Sotrovimab non è escreto a livello renale e non è metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450 (CYP); perciò le interazioni con medicinali che sono escreti a livello renale o che sono substrati, induttori o inibitori degli enzimi CYP sono improbabili.

##### Interazioni farmacodinamiche

Studi farmacodinamici *in vitro* hanno mostrato che non vi è antagonismo tra sotrovimab e remdesivir o bamlanivimab.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di sotrovimab in donne in gravidanza non esistono. Non sono stati valutati studi sugli animali relativamente alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In uno studio di reattività crociata che ha utilizzato una matrice proteica arricchita con proteine umane embrio-fetali, non sono emersi legami fuori target. Poiché sotrovimab è una immunoglobulina umana G (IgG), ha la potenzialità di attraversare la barriera placentare dalla madre al feto in via di sviluppo. Il beneficio potenziale del trattamento o il rischio di attraversamento della placenta di sotrovimab sullo sviluppo del feto non sono noti.

Sotrovimab deve essere usato durante la gravidanza solo se il beneficio atteso per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

##### Allattamento

Non è noto se sotrovimab sia escreto nel latte materno o se sia assorbito per via sistemica dopo ingestione. La somministrazione di sotrovimab durante l'allattamento con latte materno può essere presa in considerazione quando clinicamente indicato.

##### Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di sotrovimab sulla fertilità maschile o femminile nel genere umano. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati negli studi sugli animali.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Xevudy non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di una dose da 500 mg di sotrovimab somministrata per via endovenosa è stata valutata in pazienti non ospedalizzati con COVID-19 in uno studio randomizzato controllato con placebo (COMET-ICE, 1 049 pazienti trattati con un rapporto 1:1 di sotrovimab:placebo), e in due studi randomizzati non controllati con placebo (COMET-PEAK, 193 pazienti e COMET-TAIL, 393 pazienti- (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse più comuni sono state le reazioni di ipersensibilità (2%) e le reazioni correlate all'infusione (1%). La reazione avversa più grave è stata l'anafilassi (0,05%).

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nella Tabella 1 sono suddivise in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come di seguito: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabella 1. Tabella delle reazioni avverse**

Classificazione per sistemi ed organi	Reazioni avverse	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità <sup>a</sup> Anafilassi	Comune Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Reazioni correlate all'infusione	Comune

<sup>a</sup> Come eruzione cutanea e broncospasmo. Il prurito può essere considerato anche come una manifestazione delle reazioni di ipersensibilità.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### Reazioni correlate all'infusione

Le reazioni correlate all'infusione (IRR) possono essere severe o pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.4). Segni e sintomi di IRR possono includere febbre, respirazione difficoltosa, ridotta saturazione dell'ossigeno, brividi, nausea, aritmia (ad esempio fibrillazione atriale), tachicardia, bradicardia, dolore o fastidio al torace, debolezza, stato mentale alterato, cefalea, broncospasmo, ipotensione, ipertensione, angioedema, irritazione della gola, eruzione cutanea compresa orticaria, prurito, mialgia, vertigini, stanchezza e diaforesi.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

## 4.9 Sovradosaggio

Non vi sono trattamenti specifici per il sovradosaggio da sotrovimab. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato con terapia di supporto e monitoraggio appropriato, se necessario.

Una dose singola da 2000 mg di sotrovimab (4 volte la dose raccomandata) somministrata per infusione endovenosa nell'arco di 60 minuti è stata valutata in uno studio clinico (N=81) senza evidenza di tossicità dose-limitante.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anticorpi monoclonali antivirali, codice ATC: J06BD05.

#### Meccanismo d'azione

Sotrovimab è un anticorpo monoclonale (mAb) IgG1 che si lega ad un epitopo conservato della proteina spike nel sito di legame del recettore di SARS-CoV-2.

#### Attività antivirale

Sotrovimab neutralizza *in vitro* il virus SARS-CoV-2 *wild-type* con una concentrazione tale da produrre il 50% dell'effetto massimo (EC<sub>50</sub>) pari a 100,1 ng/mL.

**Tabella 2. Dati sulla neutralizzazione di sotrovimab contro le varianti di SARS-CoV-2**

Varianti di SARS-CoV-2		Grado di riduzione della suscettibilità <sup>a</sup>	
Ceppo	Nomenclatura OMS	Virus pseudotipizzati	Virus autentico
B.1.1.7	Alfa	Nessuna variazione	Nessuna variazione
B.1.351	Beta	Nessuna variazione	Nessuna variazione
P.1	Gamma	Nessuna variazione	Nessuna variazione
B.1.617.2	Delta	Nessuna variazione	Nessuna variazione
AY.1 e AY.2	Delta [+K417N]	Nessuna variazione	Non testato
AY.4.2	Delta [+]	Nessuna variazione	Non testato
B.1.427/B.1.429	Epsilon	Nessuna variazione	Non testato
B.1.526	Iota	Nessuna variazione	Non testato
B.1.617.1	Kappa	Nessuna variazione	Nessuna variazione
C.37	Lambda	Nessuna variazione	Non testato
B.1.621	Mu	Nessuna variazione	Non testato
B.1.1.529/BA.1	Omicron	Nessuna variazione	Non testato
BA.1.1	Omicron	Nessuna variazione	Non testato
BA.2	Omicron	16	15,7
BA.2.12.1	Omicron	16,6	25,1
BA.2.75	Omicron	8,3	Non testato
BA.2.75.2	Omicron	10	Non testato
BA.3	Omicron	7,3	Non testato
BA.4	Omicron	21,3	48,4
BA.4.6	Omicron	57,9	Non testato
BA.5	Omicron	22,6	21,6
BF.7	Omicron	74,2	Non testato
BN.1 <sup>c</sup>	Omicron	778	Non testato
BQ.1	Omicron	28,5	Not testato
BQ.1.1	Omicron	94	Not testato
BR.2	Omicron	10,2	Non testato
CH.1.1	Omicron	12,4	57,3
XBB.1	Omicron	6,5	Not testato
XBB.1.5	Omicron	11,3	33,3
XBF	Omicron	9,4	Non testato
XD	Nessuna <sup>b</sup>	Non testato	Nessuna variazione

<sup>a</sup> In base alla variazione di EC<sub>50</sub> rispetto al *wild-type*. Nessuna variazione: variazione ≤5 volte dell'EC<sub>50</sub> rispetto al *wild-type*.

<sup>b</sup> La variante non è stata denominata dall'OMS.

<sup>c</sup> La variante BN.1 contiene la sostituzione K356T.

### Resistenza antivirale

*Studi su colture cellulari.* Non è stato osservato alcun *breakthrough* virale quando il virus è stato fatto propagare per 10 passaggi (34 giorni) in presenza di una concentrazione fissa di anticorpo alla più bassa

concentrazione testata (~10x EC<sub>50</sub>). Forzando l'emergere di varianti di resistenza attraverso un metodo di selezione a concentrazione crescente si è identificato E340A come mutante di resistenza a sotrovimab (*mAb resistance mutant*, MARM). È emersa una sostituzione E340A nella selezione in coltura cellulare del virus resistente e ha avuto una riduzione dell'attività di oltre 100 volte in un test pseudotipizzato delle particelle virali (VLP).

Utilizzando le proteine spike Wuhan-Hu-1, Omicron BA.1, e Omicron BA. 2 sono state eseguite valutazioni VLP pseudotipizzate in coltura cellulare. I polimorfismi di sequenza dell'epitopo K356T, P337H/K/L/N/R/T, E340A/K/G/I/Q/S/V, T345P e L441N nella proteina spike Wuhan-Hu-1 hanno conferito una ridotta suscettibilità a sotrovimab sulla base dell'aumento osservato del valore EC<sub>50</sub> (mostrato tra parentesi): P337K (>304), E340K (>297), T345P (225), E340V (>200), P337R (>192), P337L (>192), E340I (>190), E340A (>100), L441N (72), E340S (68), E340Q (>50), E340G (18,21), P337T (10.62), K356T (5,90) e P337H (5.13). Le seguenti sostituzioni degli epitopi P337H (>631), K356T (>631), P337S (>609), E340D (>609) e V341F (5,89) nella variante spike Omicron BA.1 e P337H (>117), P337S (>117), P337T (>117), E340D (>117), E340G (>117), K356T (>117), P337N (5.57) e K440D (5,13) nella variante spike Omicron BA.2 hanno conferito una ridotta suscettibilità a sotrovimab sulla base dell'aumento osservato del valore di EC<sub>50</sub> (indicato tra parentesi).

*Studi clinici:* nei pazienti arruolati negli studi clinici che hanno ricevuto una infusione endovenosa da 500 mg di sotrovimab (Tabella 3) sono stati osservati virus SARS-CoV-2 con sostituzioni, al basale e indotte dal trattamento, in posizioni aminoacidiche associate a una ridotta suscettibilità a sotrovimab *in vitro*. Negli studi COMET-ICE e COMET-TAIL tra i pazienti che sono stati trattati con una infusione endovenosa da 500 mg di sotrovimab ed hanno avuto una sostituzione rilevata nelle posizioni aminoacidiche 337 e/o 340 in qualsiasi visita al basale o successiva al basale, 1 su 32 e nessuno su 33 pazienti, rispettivamente, ha raggiunto l'endpoint primario di progressione al ricovero ospedaliero per >24 ore per la gestione acuta di qualsiasi malattia o morte per qualsiasi causa fino al 29° giorno. In questo unico paziente è stata rilevata la presenza di E340K dopo il basale ed è stato infettato con la variante Epsilon di SARS-CoV-2.

**Tabella 3. Sostituzioni al basale e indotte dal trattamento rilevate nei pazienti trattati con sotrovimab in posizioni aminoacidiche associate a una ridotta suscettibilità a sotrovimab**

Studio clinico	Basale <sup>a</sup>		Indotte dal trattamento <sup>b</sup>	
	Sostituzioni	Frequenza, % (n/N)	Sostituzioni	Frequenza, % (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)

<sup>a</sup>n = numero di pazienti trattati con sotrovimab con una sostituzione al basale rilevata nelle posizioni aminoacidiche 337 o 340 di spike; N = numero totale di pazienti trattati con sotrovimab con risultati di sequenza al basale.

<sup>b</sup>n = numero di pazienti trattati con sotrovimab con sostituzioni emerse dal trattamento in posizioni aminoacidiche 337 o 340 di spike; N = numero totale di pazienti trattati con sotrovimab con risultati di sequenza appaiati al basale e post-basale.

### Immunogenicità

Anticorpi anti-farmaco (ADA) emergenti dal trattamento ad una singola infusione endovenosa di 500 mg di sotrovimab sono stati rilevati nel 9% (101/1101) dei partecipanti, in studi clinici controllati con durata di follow-up di 18-36 settimane. Nessun partecipante con ADA confermati e associati al trattamento presentava anticorpi neutralizzanti contro sotrovimab e non vi era alcuna evidenza di un'associazione di



ADA con un impatto sulla sicurezza, l'efficacia o la farmacocinetica dopo una singola infusione endovenosa.

### Efficacia clinica

Lo studio 214367 (COMET-ICE) era uno studio di fase II/III randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo che ha valutato sotrovimab come trattamento per COVID-19 in pazienti adulti non ospedalizzati, non vaccinati, che non richiedevano alcuna forma di ossigeno supplementare all'ingresso nello studio. Lo studio ha incluso pazienti con sintomi insorti entro  $\leq 5$  giorni e infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio ed è stato condotto quando il virus *wild-type* Wuhan-Hu-1 era predominante e le varianti Alpha ed Epsilon erano le più frequenti. I pazienti eleggibili avevano almeno uno dei seguenti fattori di rischio: diabete, obesità (indice di massa corporea - IMC $>30$ ), malattia renale cronica, insufficienza cardiaca congestizia, malattia polmonare ostruttiva cronica, oppure asma da moderata a severa, o avevano un'età pari o superiore a 55 anni.

I pazienti sono stati randomizzati a una singola infusione di 500 mg di sotrovimab (N=528) o placebo (N=529) nell'arco di 1 ora. Nella popolazione Intent to Treat (ITT) al giorno 29, il 46% era di sesso maschile e l'età mediana era di 53 anni (range: 17-96); il 20% dei pazienti aveva 65 anni o più e l'11% aveva più di 70 anni. Il trattamento è stato somministrato entro 3 giorni dalla comparsa dei sintomi di COVID-19 nel 59% dei pazienti, e il 41% è stato trattato entro 4-5 giorni. I quattro fattori di rischio o comorbidità predefiniti più comuni erano l'obesità (63%), l'età pari a 55 anni o più (47%), il diabete che necessita di trattamento farmacologico (22%) e l'asma da moderata a severa (17%).

La riduzione del rischio relativo aggiustato di ospedalizzazione o morte entro il giorno 29 nella popolazione ITT era del 79% (IC al 95%: 50%, 91%). La differenza è stata determinata dai tassi di ospedalizzazione e nessun decesso è stato registrato nel braccio sotrovimab rispetto a due decessi nel braccio placebo fino al giorno 29. Nessun paziente nel braccio sotrovimab, contro 14 nel braccio placebo, ha avuto bisogno di ossigeno ad alto flusso o ventilazione meccanica fino al giorno 29.

**Tabella 4. Risultati dell'analisi ad interim degli endpoint primari e secondari nella popolazione ITT (COMET-ICE)**

	Sotrovimab (infusione ev 500 mg) N=528	Placebo N=529
<b>Endpoint primario</b>		
<b>Progressione di COVID-19 definita come ospedalizzazione per &gt;24 ore per la gestione in acuto di qualsiasi aggravamento o morte per qualsiasi causa (entro il giorno 29).</b>		
Proporzione (n, %) <sup>b</sup>	6 (1%)	30 (6%)
Riduzione del rischio relativo aggiustato (IC al 95%)	79% (50%, 91%)	
Valore di p	<0,001	
<b>Endpoint secondari</b>		
<b>Progressione a crisi respiratoria da COVID-19 severa e/o critica (giorno 29) <sup>b</sup></b>		
Proporzione (n,%)	7 (1%)	28 (5%)
Riduzione del rischio relativo aggiustato (IC al 95%)	74% (41%, 88%)	
Valore di p	0,002	

<sup>a</sup> Nessun partecipante ha avuto necessità di permanere in un'unità di terapia intensiva (*Intensive Care Unit* - ICU) nel braccio sotrovimab rispetto a 9 partecipanti nel braccio placebo.

<sup>b</sup> Progressione a crisi respiratoria da COVID-19 severa e/o critica definita dalla richiesta di ossigeno supplementare (cannule nasali/ maschera facciale a basso flusso, ossigeno ad alto flusso, ventilazione non invasiva, ventilazione meccanica o ossigenazione extracorporea a membrana [ECMO]).

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xevudy in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Sulla base di analisi farmacocinetiche di popolazione, dopo un'infusione endovenosa della durata da 15 minuti ad 1 ora di 500 mg, la media geometrica della  $C_{max}$  era di 170 µg/mL (N = 1118, CVb% 53,4), e la media geometrica della concentrazione al giorno 28 era di 39,7 µg/mL (N = 1188, CVb% 37,6).

### Distribuzione

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, la media geometrica del volume di distribuzione allo stato stazionario era di 7,9 L.

### Biotrasformazione

Sotrovimab è degradato da enzimi proteolitici che sono ampiamente distribuiti nell'organismo.

### Eliminazione

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance media sistemica (CL) era di 95 mL/giorno, con un'emivita terminale mediana di circa 61 giorni.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Sulla base di analisi farmacocinetiche di popolazione, non vi è stata alcuna differenza nella farmacocinetica di sotrovimab nei pazienti anziani.

#### *Compromissione renale*

Sotrovimab è troppo grande per essere escreto per via renale, quindi non ci si aspetta che la compromissione renale abbia alcun effetto sull'eliminazione. Inoltre, sulla base di analisi farmacocinetiche di popolazione, non vi è stata alcuna differenza nella farmacocinetica di sotrovimab in pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

#### *Compromissione epatica*

Sotrovimab viene degradato da enzimi proteolitici ampiamente distribuiti, non limitati al tessuto epatico, pertanto non ci si aspetta che i cambiamenti nella funzione epatica abbiano alcun effetto sull'eliminazione. Inoltre, sulla base di analisi farmacocinetiche di popolazione, non vi è stata alcuna differenza nella farmacocinetica di sotrovimab in pazienti con aumenti di alanina aminotransferasi da lievi a moderati (da 1,25 a < 5 x ULN).

#### *Popolazione pediatrica*

Ci sono dati limitati sulla farmacocinetica di sotrovimab in pazienti di età inferiore a 18 anni.

La dose raccomandata per gli adolescenti a partire da 12 anni e con un peso corporeo di 40 kg dovrebbe risultare in concentrazioni sieriche di sotrovimab simili a quelle degli adulti sulla base di un approccio di scala allometrica, che tiene conto degli effetti delle variazioni di peso corporeo associate all'età sulla clearance e sul volume di distribuzione.

#### *Altre popolazioni speciali*

Sulla base di analisi farmacocinetiche di popolazione, la farmacocinetica di sotrovimab dopo infusione endovenosa non è stata influenzata da età, sesso o IMC. Non è giustificato alcun aggiustamento della dose in base a queste caratteristiche. Il peso corporeo è stato una covariata significativa, ma l'entità dell'effetto non giustifica un aggiustamento della dose.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Carcinogenesi/mutagenesi

Non sono stati condotti studi di genotossicità e carcinogenesi con sotrovimab.

#### Tossicità della riproduzione

Non sono stati condotti studi non clinici di tossicità della riproduzione e dello sviluppo con sotrovimab.

#### Tossicologia animale e farmacologia

Non è stata identificata alcuna tossicità con sotrovimab in uno studio tossicologico con infusione endovenosa a dosi ripetute, condotto su scimmie cynomolgus e della durata di 2 settimane, in cui sono stati valutati un periodo di recupero di 105 giorni a dosi fino a 500 mg/kg, il livello senza effetti avversi osservati (NOAEL) e la dose più alta. I valori  $C_{max}$  e AUC dell'esposizione totale [somma di  $AUC_{0-168h}$  dopo la dose 1 e  $AUC_{0-ultima}$  dopo la dose 2 (Giorno 8)] al NOAEL di 500 mg/kg erano rispettivamente pari a 13 500 µg/mL e 216 000 µg/mL giorno\*.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Istidina  
Istidina cloruro monoidrato  
Saccarosio  
Polisorbato 80 (E 433)  
Metionina  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati al paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino chiuso

2 anni.

#### Soluzione per infusione dopo diluizione

La soluzione diluita è destinata ad essere utilizzata immediatamente. Se dopo la diluizione la somministrazione immediata non è possibile, la soluzione diluita può essere conservata a temperatura

ambiente (fino a 25 °C) per un massimo di 6 ore o in frigorifero (2 °C - 8 °C) per un massimo di 24 ore dal momento della diluizione fino alla fine della somministrazione.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino monouso da 10 mL in vetro borosilicato trasparente, con tappo in elastomero di clorobutile grigio laminato con fluoropolimero, sigillato con un cappuccio flip-off in alluminio.

Confezione: 1 flaconcino.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Sotrovimab deve essere preparato da un operatore sanitario qualificato utilizzando tecniche asettiche.

##### Preparazione per la diluizione

1. Rimuovere un flaconcino di sotrovimab dal frigorifero dove è stato conservato (2 °C – 8 °C) e lasciarlo stabilizzare a temperatura ambiente, al riparo dalla luce, per circa 15 minuti.
2. Ispezionare visivamente il flaconcino per rilevare la presenza di particelle e verificare che non vi siano danni visibili al flaconcino. Se il flaconcino risulta inutilizzabile, eliminarlo e ripetere la preparazione con un nuovo flaconcino.
3. Ruotare delicatamente il flaconcino diverse volte prima dell'uso senza creare bolle d'aria. Non scuotere o agitare energicamente il flaconcino.

##### Istruzioni per la diluizione

1. Prelevare e scartare 8 mL da una sacca per infusione contenente 50 mL o 100 mL di cloruro di sodio alla concentrazione di 9 mg/mL (0,9%) o di glucosio al 5% per preparazioni iniettabili.
2. Prelevare 8 mL dal flaconcino di sotrovimab.
3. Iniettare gli 8 mL di sotrovimab nella sacca per infusione attraverso il setto.
4. Eliminare ogni residuo inutilizzato nel flaconcino. Il flaconcino è monouso e va usato solo per un singolo paziente.
5. Prima dell'infusione, agitare delicatamente la sacca per infusione, avanti e indietro per 3-5 volte. Non capovolgere la sacca per infusione. Evitare la formazione di bolle d'aria.

##### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublino 24  
Irlanda

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/21/1562/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 dicembre 2021

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

Oppure

Samsung Biologics Co., Ltd.,  
300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu  
Incheon 21987,  
Repubblica di Corea

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco