

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.

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).

4.2 Posologie et mode d'administration

Xevudy doit être administré dans un établissement de santé dans lequel les patients peuvent être surveillés 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 rubrique 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 (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible.

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 30 minutes 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.

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

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, œdème, irritation de la gorge, éruption cutanée incluant urticaire, prurit, myalgie, vertiges, fatigue et diaphorèse.

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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : sérums immuns et immunoglobulines : immunoglobulines, immunoglobulines spécifiques, Code ATC : **non encore attribué**.

Mécanisme d'action

Le sotrovimab est un anticorps monoclonal (Acm) humain de type IgG1 qui se lie à un épitope hautement 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.

Les essais sur particules pseudovirales (PPV) ont indiqué des modifications dans les valeurs de la CE₅₀ du sotrovimab inférieures à un facteur 3 par rapport au type sauvage, contre les protéines de spicule des variants suivants : Alpha (B.1.1.7 ; 2,30 fois la valeur de la CE₅₀) ; Beta (B.1.351; 0,60 fois la valeur de la CE₅₀); Gamma (P.1; 0,35 fois la valeur de la CE₅₀) ; Epsilon (B.1.427/B.1.429; 0,70 fois la valeur de la CE₅₀); Iota (B.1.526; 0,6 fois la valeur de la CE₅₀) ; Kappa (B.1.617.1; 0,7 fois la valeur de la CE₅₀) ; Delta (B.1.617.2; 1 fois la valeur de la CE₅₀), Lambda (C.37; 1,5 fois la valeur de la CE₅₀), Delta Plus (AY.1; 1,1 fois la valeur de la CE₅₀, AY.2; 1,3 fois la valeur de la CE₅₀), Mu (B.1.621 ; 1,3 fois la valeur de la CE₅₀) et Omicron (B.1.1.529; 2,7 fois la valeur de la CE₅₀).

Les données de microneutralisation sur variant authentique du virus SARS-CoV-2 ont indiqué les modifications suivantes dans les valeurs de la CE₅₀ du sotrovimab par rapport au type sauvage : Alpha,

3 fois la valeur de la CE₅₀ ; Beta, 1,2 fois la valeur de la CE₅₀ ; Gamma, 1,6 fois la valeur de la CE₅₀ ; Kappa, 0,9 fois la valeur de la CE₅₀ et Delta, 0,4 fois la valeur de la CE₅₀.

Résistance antivirale

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 des PPV.

L'évaluation des PPV en culture cellulaire a montré que les polymorphismes de séquence de l'épitope K356T, P337H/L/R/T et E340A/K/G conféraient une sensibilité réduite au sotrovimab sur la base de l'augmentation observée de la valeur de la CE₅₀ (indiquée entre parenthèses) : E340K (>297), P337R (>276), P337L (180), E340A (>100), E340G (27), P337H (7,50), K356T (5,90) et P337T (5,438). La présence du variant D614G très répandu, seul ou en association, n'a pas altéré l'activité de neutralisation du sotrovimab.

Dans l'essai clinique COMET-ICE, des variants des épitopes ont été détectés post-inclusion chez 20 patients dans le bras sotrovimab (A344V [6,2%] ; R346G [5,2%] ; K356R [7,5%] ; E340A [99,0%] ; E340V [73,1%] ; P337L/E340K [49,4%/54,8%] ; 2 patients avec S359G [12,2% et 8,3%] ; 5 patients avec E340K [8,0%-99,9%] ; 7 patients avec C361T [5,0%-15,7%]). Parmi les variants détectés à l'inclusion et après l'inclusion dans l'un ou l'autre des groupes de traitement, 14 (L335F, L335S, P337L, G339C, E340A, E340K, A344V, R346I, R346G, K356N, K356R, R357I, I358V et S359G) ont été évalués phénotypiquement à l'aide d'un système de PPV. Le sotrovimab conserve son activité contre le variant L335F (0,8 fois la valeur de la CE₅₀), L335S (0,9 fois la valeur de la CE₅₀), G339C (1,2 fois la valeur de la CE₅₀), A344V (1,1 fois la valeur de la CE₅₀), R346I (1,7 fois la valeur de la CE₅₀), R346G (0,9 fois la valeur de la CE₅₀), K356N (1,1 fois la valeur de la CE₅₀), K356R (0,8 fois la valeur de la CE₅₀), R357I (1 fois la valeur de la CE₅₀), I358V (0,7 fois la valeur de la CE₅₀) et S359G (0,8 fois la valeur de la CE₅₀). Les variants P337L, E340A et E340K confèrent une sensibilité réduite au sotrovimab (>180 fois, >100 fois et >297 fois la valeur de la CE₅₀, respectivement), mais leur effet sur la réponse clinique au traitement n'est pas connu.

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. 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 2 : 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

La moyenne géométrique de la C_{max} après une perfusion IV d'1 heure était de 117,6 µg/mL (N = 290, CV% 46,5) et la moyenne géométrique de la concentration au Jour 29 était de 24,5 µg/mL (N = 372, CV% 42,4).

Distribution

Sur la base d'une analyse non-compartmentale, le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre était de 8,1 L.

Biotransformation

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

Élimination

Sur la base d'une analyse non-compartimentale, la clairance (CL) systémique moyenne était de 125 mL/jour, avec une demi-vie terminale médiane d'environ 49 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 à < 5 x LSN).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du sotrovimab n'a pas été évaluée chez les patients âgés de moins de 18 ans. La dose recommandée chez les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg devrait entraîner des concentrations sériques de sotrovimab similaires à celles des adultes, sur la base d'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.

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.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Monochlorhydrate d'histidine
Saccharose
Polysorbate 80
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

18 mois.

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. Retirer 8 mL d'une poche pour perfusion contenant 50 mL ou 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de dextrose injectable 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.

Elimination

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
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:

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 <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Compte tenu de la déclaration d'Urgence de Santé Publique de portée Internationale et afin d'assurer un approvisionnement rapide, ce médicament fait l'objet d'une dérogation limitée dans le temps permettant de s'appuyer sur des tests de contrôle des lots effectués dans le(s) site(s) enregistré(s) situés dans un pays tiers. Cette dérogation cesse d'être valable le 31 Mars 2022. La mise en œuvre des dispositions de contrôle des lots dans l'UE, incluant les modifications nécessaires des termes de l'autorisation de mise sur le marché, doit être achevée au plus tard le 31 Mars 2022, conformément au plan convenu pour ce transfert de tests.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xevudy 500 mg solution à diluer pour perfusion
sotrovimab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : histidine, monochlorhydrate d'histidine, saccharose, polysorbate 80, méthionine, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse après dilution

Lire la notice avant utilisation. Scanner le code avec un appareil mobile afin d'obtenir ces informations dans différentes langues ou visiter www.xevudy.eu.

Code QR à inclure

Appuyer ici pour ouvrir

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/21/1562/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Xevudy 500 mg solution à diluer stérile
sotrovimab
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie IV

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Xevudy 500 mg solution à diluer pour perfusion sotrovimab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Xevudy et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Xevudy
3. Comment Xevudy est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xevudy
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xevudy et dans quels cas est-il utilisé

Xevudy contient la substance active sotrovimab. Sotrovimab est un *anticorps monoclonal*, un type de protéine reconnaissant une cible spécifique sur le virus SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19.

Xevudy est utilisé pour traiter la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg). Il cible la protéine de spicule que le virus utilise pour se fixer aux cellules, empêchant ainsi le virus d'entrer dans la cellule et de fabriquer de nouveaux virus. En empêchant le virus de se multiplier dans votre corps, Xevudy peut aider votre corps à surmonter l'infection et vous éviter de tomber gravement malade.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Xevudy

Vous ne devez pas recevoir Xevudy

- si vous êtes allergique au sotrovimab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
→ **Vérifiez auprès de votre médecin** si vous pensez que cela s'applique pour vous.

Avertissements et précautions

Réactions allergiques

Xevudy peut provoquer des réactions allergiques.

- Voir « Réactions allergiques » à la rubrique 4.

Réactions liées à la perfusion

Xevudy peut provoquer des réactions liées à la perfusion.

- Voir « Réactions liées à la perfusion » à la rubrique 4.

Enfants et adolescents

Xevudy ne doit pas être administré aux enfants ou adolescents de moins de 12 ans ou pesant moins de 40 kg.

Autres médicaments et Xevudy

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes **enceinte**, si **vous pensez être enceinte** ou **planifiez** une grossesse, **demandez conseil à votre médecin** avant de recevoir Xevudy. Votre médecin vous indiquera si les bénéfices du traitement par Xevudy sont supérieurs aux risques possibles pour vous et votre bébé.

Le passage des composants de Xevudy dans le lait maternel **n'est pas connu**. **Si vous allaitez, consultez votre médecin** avant de recevoir Xevudy.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Xevudy ne devrait avoir aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. Comment Xevudy est-il administré

La dose recommandée pour les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) est :

- 500 mg (un flacon)

Le médicament préparé sera une solution qui vous sera administrée par goutte-à-goutte (*perfusion*) dans une veine par un médecin ou un(e) infirmier/ère. Il faut 30 minutes pour vous administrer la dose complète de médicament. Vous serez surveillé durant l'administration et pendant au moins 1 heure après l'administration de votre traitement.

Les « Instructions destinées aux professionnels de santé » ci-dessous donnent des détails pour votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère, sur la manière dont la perfusion de Xevudy est préparée et administrée.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques

Les réactions allergiques au Xevudy sont **fréquentes**, et peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 10. Rarement, ces réactions allergiques peuvent être sévères (*anaphylaxie*), et peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 1 000 (**rare**). Si vous présentez l'un des symptômes suivants après avoir reçu Xevudy, vous avez peut-être une réaction allergique et vous **devez immédiatement consulter un médecin** :

- éruption cutanée, semblable à une éruption causée par les orties (*urticaire*) ou rougeur
- démangeaisons
- gonflement, parfois du visage ou de la bouche (*angio-oedème*)
- respiration devenant sifflante, toux ou difficulté à respirer
- sensation soudaine de faiblesse ou d'étourdissement (peut entraîner une perte de conscience ou une chute).

Réactions liées à la perfusion

Les réactions de type allergique lorsque vous recevez une perfusion sont **fréquentes**, et peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 10. Celles-ci apparaissent généralement en quelques minutes ou quelques heures, mais elles peuvent apparaître jusqu'à 24 heures après le traitement ou plus tard. Les symptômes possibles sont présentés ci-dessous. Si vous présentez l'un des symptômes suivants après avoir reçu Xevudy, vous avez peut-être une réaction liée à la perfusion et vous **devez immédiatement consulter un médecin** :

- rougeur
- frissons
- fièvre
- difficultés à respirer
- rythme cardiaque rapide
- baisse de la pression artérielle

Autres effets indésirables

Peu fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 100)

- essoufflement (*dyspnée*).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xevudy

Les professionnels de santé qui vous soignent sont responsables de la conservation de ce médicament et de l'élimination correcte de tout produit non utilisé.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP.

Ne pas congeler.

Avant dilution :

- à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- à conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Une fois dilué, ce médicament est destiné à être utilisé 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. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xevudy

- La substance active est le sotrovimab. Chaque flacon contient 500 mg de sotrovimab dans 8 mL de solution.
- Les autres composants sont l'histidine, le monochlorhydrate d'histidine, le saccharose, le polysorbate 80, la méthionine et l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Xevudy et contenu de l'emballage extérieur

Xevudy est un liquide limpide, incolore ou jaune à brun, fourni dans un flacon en verre à usage unique, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un opercule en aluminium amovible. Chaque boîte contient un flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited.
Tel: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malte

GlaxoSmithKline Trading Services Limited.
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited.
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Scanner le code ci-dessous avec un appareil mobile afin d'obtenir ces informations dans différentes langues ou visiter www.xevudy.eu.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé.
Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour plus d'informations.

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

Traçabilité

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

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. Retirer 8 mL d'une poche pour perfusion contenant 50 mL ou 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de dextrose injectable 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.

La solution diluée de sotrovimab 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.

Instructions d'administration

1. Fixer un set de perfusion à la poche de perfusion à l'aide d'une tubulure standard. Il est recommandé d'administrer la solution intraveineuse avec un filtre en ligne de 0,2 µm.
2. Amorcer le set de perfusion.
3. Administrer en perfusion IV pendant 30 minutes à température ambiante.

Élimination

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