ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xevudy 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Sotrovimab in 8 ml (62,5 mg/ml).

Sotrovimab ist ein monoklonaler Antikörper (*monoclonal antibody*, mAb) der Immunglobulin-G1-Klasse (IgG1, kappa), der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält 4,8 mg Polysorbat 80 pro 500-mg-Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Klare, farblose oder gelbe bis braune Lösung, frei von sichtbaren Partikeln, mit einem pH-Wert von ungefähr 6 und einer Osmolarität von ungefähr 290 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xevudy ist zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer Coronavirus-Krankheit-2019 (*coronavirus disease 2019*, COVID-19) indiziert, die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 haben (siehe Abschnitt 5.1).

Bei der Anwendung von Xevudy sind Informationen über die Aktivität von Sotrovimab gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Xevudy muss unter Bedingungen verabreicht werden, unter denen eine Behandlung schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z. B. Anaphylaxie, möglich ist und die Patienten während und mindestens eine Stunde nach der Anwendung überwacht werden können (siehe Abschnitt 4.4).

Es wird empfohlen, dass Xevudy innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten von COVID-19-Symptomen angewendet wird (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und 40 kg Körpergewicht)
Die empfohlene Dosis ist eine einzelne intravenöse Infusion von 500 mg, die nach Verdünnung verabreicht wird (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xevudy bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg ist bisher noch nicht belegt. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Dieses Arzneimittel muss vor der Anwendung verdünnt werden.

Es wird empfohlen, die Lösung nach dem Verdünnen über 15 Minuten (bei Verwendung eines 50 ml Infusionsbeutels), oder über 30 Minuten (bei Verwendung eines 100 ml Infusionsbeutels), mit einem 0,2-µm-In-Line-Filter zu verabreichen.

Xevudy darf nicht als intravenöse Injektion oder als Bolusinjektion verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

Bei der Anwendung von Sotrovimab wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, sollen die Verabreichung unverzüglich abgebrochen und geeignete Medikamente gegeben und/oder eine Supportivtherapie eingeleitet werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei der intravenösen Verabreichung von monoklonalen Antikörpern wurden Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*infusion related reactions*, IRRs) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen können schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein. Falls eine IRR auftritt, kann die Infusion unterbrochen, verlangsamt oder gestoppt werden.

Antivirale Resistenz

Bei der Entscheidung über die Anwendung von Xevudy sind die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Sotrovimab zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn molekulare Test- oder Sequenzierungsdaten zur Verfügung stehen, sind diese zu berücksichtigen, um eine Anwendung bei SARS-CoV-2-Varianten auszuschließen, die nachweislich eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Sotrovimab aufweisen.

Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 4,8 mg Polysorbat 80 pro 500-mg-Dosis. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Sotrovimab wird nicht renal ausgeschieden oder über Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme metabolisiert. Deshalb sind Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über die Niere ausgeschieden werden oder Substrate, Induktoren oder Inhibitoren von CYP-Enzymen sind, unwahrscheinlich.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Studien haben *in vitro* keinen Antagonismus zwischen Sotrovimab und Remdesivir oder Bamlanivimab gezeigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Sotrovimab bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien wurden nicht hinsichtlich der reproduktiven Toxizität untersucht (siehe Abschnitt 5.3). In einem kreuzreaktiven Bindungstest unter Verwendung eines Proteinarrays, angereichert mit menschlichen embryofötalen Proteinen, wurde keine *Off-Target*-Bindung festgestellt. Da Sotrovimab ein humanes Immunglobulin G (IgG) ist, hat es das Potenzial über die Plazenta von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus überzugehen. Der potenzielle Nutzen oder das Risiko eines Übergangs von Sotrovimab über die Plazenta für den sich entwickelnden Fötus ist unbekannt.

Sotrovimab soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sotrovimab in die Muttermilch übergeht oder nach Aufnahme der Muttermilch systemisch resorbiert wird. Die Anwendung von Sotrovimab während des Stillens kann in Betracht gezogen werden, wenn diese klinisch indiziert ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Sotrovimab auf die menschliche männliche oder weibliche Fertilität vor. Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden in den Tierstudien nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xevudy hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit einer intravenös verabreichten 500-mg-Dosis von Sotrovimab wurde bei nicht-hospitalisierten COVID-19-Patienten in einer placebokontrollierten, randomisierten Studie (COMET-ICE, 1 049 Patienten behandelt im Verhältnis 1:1 Sotrovimab:Placebo) und in zwei nicht placebokontrollierten, randomisierten Studien (COMET-PEAK, 193 Patienten und COMET-TAIL, 393 Patienten) untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Überempfindlichkeitsreaktionen (2 %) und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (1 %). Die schwerwiegendste Nebenwirkung war Anaphylaxie (0,05 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000).

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen[a] Anaphylaxie	Häufig Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Häufig

[a] wie Hautausschlag und Bronchospasmus. Pruritus kann auch als Manifestation von Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion können schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein (siehe Abschnitt 4.4). Zu den Anzeichen und Symptomen der Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion können Fieber, Schwierigkeiten beim Atmen, verminderte Sauerstoffsättigung, Schüttelfrost, Übelkeit, Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern), Tachykardie, Bradykardie, Brustkorbschmerz oder -beschwerden, Schwäche, Veränderungen des psychischen Zustands,

Kopfschmerzen, Bronchospasmus, Hypotonie, Hypertonie, Angioödem, Rachenreizung, Hautausschlag einschließlich Urtikaria, Pruritus, Myalgie, Schwindelgefühl, Ermüdung (Fatigue) und Diaphorese gehören.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf begrenzten Daten (n = 7) bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) wurden keine neuen Nebenwirkungen festgestellt, die über die bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen hinausgehen.

Daten (n = 3), die bei Kindern (im Alter von 6 bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) erhoben wurden, sind zu begrenzt, um die Sicherheit in dieser Altersgruppe nachzuweisen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung von Sotrovimab. Im Fall einer Überdosierung, soll der Patient supportiv mit entsprechender Überwachung behandelt werden.

Eine einzelne 2 000-mg-Dosis von Sotrovimab (entspricht dem 4-fachen der empfohlenen Dosis), verabreicht als intravenöse Infusion über 60 Minuten, wurde in einer klinischen Studie (N = 81) untersucht und es gab keine Hinweise auf eine dosislimitierende Toxizität.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsera und Immunglobuline, antivirale monoklonale Antikörper, ATC-Code: J06BD05

Wirkmechanismus

Sotrovimab ist ein humaner IgG1-mAb, der an ein konserviertes Epitop auf der Rezeptor-bindenden Domäne des Spikeproteins von Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*, SARS-CoV-2) bindet.

Antivirale Aktivität

In vitro neutralisierte Sotrovimab das SARS-CoV-2-Wildtyp-Virus mit einer halbmaximalen effektiven Konzentration (EC_{50}) von 100,1 ng/ml.

Tabelle 2: Neutralisationsdaten von Sotrovimab für SARS CoV-2-Varianten

SARS CoV-2-Variante		Fache Reduktion der Suszeptibilität[a]	
Linie	**WHO-Nomenklatur**	**Pseudovirus**	**Lebendvirus**
B.1.1.7	Alpha	Keine Änderung	Keine Änderung
B.1.351	Beta	Keine Änderung	Keine Änderung
P.1	Gamma	Keine Änderung	Keine Änderung
B.1.617.2	Delta	Keine Änderung	Keine Änderung
AY.1 und AY.2	Delta [+K417N]	Keine Änderung	Nicht untersucht

AY.4.2	Delta [+]	Keine Änderung	Nicht untersucht
B.1.427/B.1.429	Epsilon	Keine Änderung	Nicht untersucht
B.1.526	Iota	Keine Änderung	Nicht untersucht
B.1.617.1	Kappa	Keine Änderung	Keine Änderung
C.37	Lambda	Keine Änderung	Nicht untersucht
B.1.621	My	Keine Änderung	Nicht untersucht
B.1.1.529/BA.1	Omikron	Keine Änderung	Keine Änderung
BA.1.1	Omikron	Keine Änderung	Keine Änderung
BA.2	Omikron	16	15,7
BA.2.12.1	Omikron	16,6	25,1
BA.2.75	Omikron	8,3	15,6
BA.2.75.2	Omikron	10	Nicht untersucht
BA.2.86[c]	Omikron	100	Nicht untersuchbar
BA.3	Omikron	7,3	Nicht untersucht
BA.4	Omikron	21,3	48,4
BA.4.6	Omikron	57,9	115
BA.5	Omikron	22,6	21,6
BF.7	Omikron	74,2	Nicht untersucht
BN.1[c]	Omikron	778	Nicht untersucht
BQ.1	Omikron	28,5	Nicht untersucht
BQ.1.1	Omikron	94	31,2
BR.2	Omikron	10,2	Nicht untersucht
CH.1.1	Omikron	12,4	57,3
EG.5.1	Omikron	Nicht untersucht	9,5
FL.1.5.1	Omikron	7,5	Keine Änderung
HK.3	Omikron	8,4	Nicht untersucht
HV.1	Omikron	6,4	Nicht untersucht
JN.1[c]	Omikron	252	Nicht untersucht
XBB.1	Omikron	6,5	Nicht untersucht
XBB.1.5	Omikron	11,3	33,3
XBB.1.5.10	Omikron	7,6	Nicht untersucht
XBB.1.16	Omikron	6,9	10,6
XBB.1.16.1	Omikron	7,3	Nicht untersucht
XBB.1.16.6	Omikron	6,2	Nicht untersucht
XBB.2.3	Omikron	5,7	Keine Änderung
XBF	Omikron	9,4	Nicht untersucht
XD	Keine[b]	Nicht untersucht	Keine Änderung

[a] Basierend auf der EC_{50}-fachen Änderung im Vergleich zum Wildtyp. Keine Änderung: ≤ 5-fache Änderung der EC_{50} im Vergleich zum Wildtyp.
[b] Diese Variante wurde noch nicht von der WHO benannt.
[c] Die Varianten BA.2.86, BN.1 und JN.1 besitzen die K356T-Substitution.

Antivirale Resistenz

Zellkulturuntersuchungen: Es wurde kein viraler Durchbruch beobachtet, wenn das Virus für 10 Passagen (34 Tage) in Gegenwart einer fixen Antikörperkonzentration bei der niedrigsten getesteten Konzentration (~ 10 × EC_{50}) passagiert wurde. Bei erzwungener Entstehung von Resistenzvarianten mittels Selektionsmethode mit steigender Konzentration wurde E340A als eine Sotrovimab-mAb-Resistenzmutante (-MARM) identifiziert. Eine E340A-Substitution trat bei der Zellkulturselektion von resistenten Viren auf und hatte eine > 100-fache Verringerung der Aktivität in einem pseudotypisierten virusähnlichen Partikel (*virus-like particle*, VLP)-Assay.

Tabelle 3 zeigt die Aktivitätsdaten von Sotrovimab gegenüber Epitop-Sequenz-Polymorphismen in pseudotypisierten VLP-Zellkulturuntersuchungen unter Verwendung von Wuhan-Hu-1-, Omikron-BA.1-, -BA.2- und -BA.5-Spikeproteinen.

Tabelle 3: Pseudotypisierte VLP-Zellkulturuntersuchungen mit Sotrovimab gegenüber Epitop-Substitutionen

		Fache Reduktion der Suszeptibilität[a]			
Referenz-position	**Substitution**	**Wuhan-Hu-1**	**Omikron BA.1**	**Omikron BA.2**	**Omikron BA.5**
337	P337A	Keine Änderung	-	-	> 133
	P337H	5,13	> 631	> 117	> 120
	P337K	> 304	-	-	-
	P337L	> 192	-	-	-
	P337N	5,57	-	> 143	> 135
	P337Q	24,9	-	-	-
	P337R	> 192	-	-	-
	P337S	Keine Änderung	> 609	> 117	> 152
	P337T	10,62	-	> 117	> 120
340	E340A	> 100	-	-	-
	E340D	Keine Änderung	> 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	Keine Änderung	5,89	-	5,83
345	T345P	225	-	-	-
356	K356A	Keine Änderung	-	> 129	> 60,3
	K356E	Keine Änderung	-	-	> 51,8
	K356M	Keine Änderung	-	>132	> 86,1
	K356N	Keine Änderung	-	> 101	> 86,1
	K356Q	Keine Änderung	-	70,2	> 86,1
	K356R	Keine Änderung	-	22	> 69
	K356S	Keine Änderung	-	> 143	> 86,1
	K356T	5,90	> 631	> 117	> 91,4
440	N^b/K^c440D	Keine Änderung	-	5,13	Keine Änderung
441	L441N	72	-	-	-
	L441R	Keine Änderung	-	Keine Änderung	5,88

[a] Basierend auf der EC_{50}-fachen Änderung im Vergleich zu jeder Spike-Virusvariante. Keine Änderung: ≤ 5-fache Änderung; -: nicht untersucht.
[b] Wuhan-Hu-1-Stamm
[c] Omikron-Linien

Klinische Studien: SARS-CoV-2-Viren mit Baseline und Behandlungs-assoziierten Substitutionen an Aminosäurepositionen, die mit reduzierter Suszeptibilität gegenüber Sotrovimab *in vitro* assoziiert sind, wurden in Patienten nachgewiesen, die in klinische Studien eingeschlossen waren und eine 500 mg intravenöse Infusion von Sotrovimab erhielten (Tabelle 4). In den Studien COMET-ICE und COMET-TAIL erreichte unter den Patienten, die mit einer 500 mg intravenöse Infusion von Sotrovimab behandelt wurden und die bei einer beliebigen Studienvisite bei oder nach Baseline eine Substitution an den Aminosäurepositionen 337 und/oder 340 aufwiesen, einer von 32 bzw. keiner von 33 den primären Endpunkt für Progression (Hospitalisierung für > 24 Stunden zur Akutbehandlung jedweder Krankheit oder Tod jedweder Ursache) bis Tag 29. Bei diesem einzelnen Patienten wurde E340K nach Baseline nachgewiesen und er war mit der Epsilon-Variante von SARS-CoV-2 infiziert.

Tabelle 4: Bei mit Sotrovimab behandelten Patienten aufgetretene Substitutionen an Aminosäurepositionen, die mit reduzierter Suszeptibilität gegenüber Sotrovimab assoziiert sind (bei Baseline und Behandlungs-assoziiert)

Klinische Studie	**Baseline[a]**		**Behandlungs-assoziiert[b]**	
	Substitutionen	**Häufigkeit, % (n/N)**	**Substitutionen**	**Häufigkeit, % (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 = Anzahl an mit Sotrovimab behandelten Patienten mit nachgewiesenen Substitutionen bei Baseline an den Spike-Aminosäurepositionen 337, 340 oder 356. Substitutionen an der Spikeposition 356 wurden in der LUNAR Studie, in der Patienten mit den SARS-CoV-2-Varianten der Omikron-Linien BA.2, BA.4 oder BA.5 eingeschlossen waren, bei Baseline nachgewiesen; N = Gesamtzahl an mit Sotrovimab behandelten Patienten mit Baseline-Sequenz-Ergebnissen.
[b] n = Anzahl an mit Sotrovimab behandelten Patienten mit Behandlungs-assoziierten Substitutionen nachgewiesen an den Spike-Aminosäurepositionen 337, 340 oder 356. Behandlungs-assoziierte Substitutionen an der Spikeposition 356 wurden in der LUNAR Studie, in der Patienten mit den Varianten der Omikron-Linien BA.2, BA.4 oder BA.5 eingeschlossen waren, nachgewiesen; N = Gesamtzahl an mit Sotrovimab behandelten Patienten mit gepaarten Baseline- und Post-Baseline-Sequenz-Ergebnissen.
[c] Eine multizentrische, einarmige, prospektive Studie zur genomischen Surveillance, die nicht-hospitalisierte immunkompromittierte Patienten beobachtete, die eine intravenöse Infusion von 500 mg Sotrovimab erhielten.

Immunogenität

In kontrollierten klinischen Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von 18 – 36 Wochen wurden nach einer einzelnen 500 mg intravenösen Infusion von Sotrovimab bei 9 % (101/1 101) der Teilnehmer behandlungs-assoziierte Antikörper gegen den Wirkstoff (*antidrug antibodies*, ADA) detektiert. Bei keinem der Teilnehmer mit bestätigten behandlungs-assoziierten ADA wurden neutralisierende Antikörper gegen Sotrovimab nachgewiesen und es gab keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen ADA und Auswirkungen auf die Sicherheit, Wirksamkeit oder Pharmakokinetik nach einer einzelnen intravenösen Infusion.

Klinische Wirksamkeit

Studie 214367 (COMET-ICE) war eine randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Studie der Phase II/III, die Sotrovimab als Behandlung für COVID-19 bei nicht-hospitalisierten, ungeimpften, bei Studienbeginn nicht Sauerstoff-pflichtigen erwachsenen Patienten untersuchte. Die Studie schloss Patienten mit einer im Labor nachgewiesenen SARS-CoV-2-Infektion und einer Symptomdauer von maximal 5 Tagen ein und wurde bei Vorherrschen des Wildtypvirus Wuhan-Hu-1 durchgeführt, mit Alpha und Epsilon als häufigsten Varianten. Geeignete Patienten erfüllten mindestens eines der folgenden Kriterien: Diabetes, Fettleibigkeit (BMI > 30), chronische Nierenerkrankung, Stauungsherzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder moderates bis schweres Asthma, oder waren 55 Jahre alt oder älter.

Die Patienten wurden auf eine einzelne 500-mg-Infusion mit Sotrovimab (N = 528) oder mit Placebo (N = 529) über 1 Stunde randomisiert. In der *Intent-to-Treat*-Population (ITT) an Tag 29 waren 46 % männlich und das mittlere Alter lag bei 53 Jahren (Bereich: 17 bis 96), wobei 20 % 65 Jahre und älter und 11 % über 70 Jahre alt waren. Die Behandlung wurde bei 59 % der Patienten innerhalb von 3 Tagen und bei 41 % innerhalb von 4 bis 5 Tagen nach Beginn von COVID-19-Symptomen gegeben. Die vier häufigsten vordefinierten Risikofaktoren oder Komorbiditäten waren Fettleibigkeit (63 %), 55 Jahre alt und älter (47 %), medikationspflichtiger Diabetes (22 %) und moderates bis schweres Asthma (17 %).

Die adjustierte relative Risikoreduktion für Hospitalisierung oder Tod bis Tag 29 in der ITT-Population lag bei 79 % (95-%-KI: 50 %; 91 %). Der Unterschied war auf die Hospitalisierungsraten, mit keinem Toten im Sotrovimab-Arm und zwei Toten im Placebo-Arm bis Tag 29, zurückzuführen. Keine Patienten im Sotrovimab-Arm versus 14 im Placebo-Arm benötigten *High-Flow*-Sauerstofftherapie oder eine mechanische Beatmung bis zu Tag 29.

Tabelle 5: Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte in der ITT-Population (COMET-ICE)

	Sotrovimab (500 mg i.v. Infusion) N = 528	Placebo N = 529
Primärer Endpunkt		
Fortschreiten von COVID-19 definiert als Hospitalisierung für > 24 Stunden zur Akutbehandlung jeglicher Krankheit oder Tod jedweder Ursache (Tag 29)		
Anteil (n, %) [a]	6 (1 %)	30 (6 %)
Adjustierte relative Risikoreduktion (95-%-KI)	79 % (50 %; 91 %)	
p-Wert	< 0,001	
Sekundärer Endpunkt		
Fortschreiten hin zur Entwicklung eines schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 (Tag 29)[b]		
Anteil (n, %)	7 (1 %)	28 (5 %)
Adjustierte relative Risikoreduktion (95-%-Kl)	74 % (41 %; 88 %)	
p-Wert	0,002	

[a] Keine Teilnehmer benötigten intensivmedizinische Betreuung (*intensive care unit*, ICU) im Sotrovimab-Arm versus 9 Teilnehmer im Placebo-Arm.
[b] Fortschreiten hin zur Entwicklung eines schweren und/oder kritischen respiratorischen COVID-19 definiert als zusätzlicher Sauerstoffbedarf (Niedrigfluss-Nasenkanüle/Gesichtsmaske, *High-Flow*-Sauerstoff, nicht-invasive Beatmung, mechanische Beatmung oder extrakorporale Membranoxygenierung [*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO]).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xevudy eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von COVID-19 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Basierend auf populationskinetischen Analysen betrug der geometrische Mittelwert von C_{max} nach einer 15-minütigen bis einstündigen intravenösen (i.v.) Infusion von 500 mg 170 µg/ml (N = 1 188, CVb% 53,4) und der geometrische Mittelwert der Konzentration an Tag 28 betrug 39,7 µg/ml (N = 1 188, CVb% 37,6).

Verteilung

Basierend auf einer populationskinetischen Analyse betrug das geometrische mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State 7,9 l.

Biotransformation

Sotrovimab wird durch proteolytische Enzyme, die im Körper weit verbreitet sind, abgebaut.

Elimination

Basierend auf einer populationskinetischen Analyse betrug die mittlere systemische Clearance (CL) 95 ml/Tag, mit einer medianen terminalen Halbwertszeit von ungefähr 61 Tagen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen gab es keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Sotrovimab bei älteren Patienten.

Nierenfunktionsstörung
Sotrovimab ist zu groß, um renal ausgeschieden zu werden, weshalb Nierenfunktionsstörungen keinen Einfluss auf die Elimination haben sollten. Außerdem gab es basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Sotrovimab bei Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung.

Leberfunktionsstörung
Sotrovimab wird durch weit verbreitete proteolytische Enzyme, die nicht auf das Lebergewebe beschränkt sind, abgebaut, so dass nicht zu erwarten ist, dass Veränderungen der Leberfunktion Auswirkungen auf die Ausscheidung haben. Außerdem gab es basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Sotrovimab bei Patienten mit leicht bis moderat erhöhter Alanin-Aminotransferase (1,25 bis < 5 × ULN (oberer Normalwert, *upper limit of normal*)).

Kinder und Jugendliche
Begrenzte Daten zur Pharmakokinetik von Sotrovimab wurden bei Patienten unter 18 Jahren in der COMET-TAIL-Studie (siehe Abschnitt 4.8) und in der COMET-PACE-Studie erhoben. Die COMET-PACE-Studie ist eine unverblindete, pädiatrische Nicht-Vergleichsstudie, die vor Abschluss der Rekrutierung beendet wurde. Die empfohlene Dosis für Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, basierte auf einem allometrischen Skalierungsansatz, der die

Auswirkungen von altersbedingten Körpergewichtsveränderungen auf die Clearance und das Verteilungsvolumen berücksichtigte. Dieser Ansatz wird von einer populationskinetischen Analyse unterstützt, die bei Jugendlichen vergleichbare Serum-Expositionen von Sotrovimab wie bei Erwachsenen zeigt. Nach einer intravenösen Infusion von 500 mg Sotrovimab bei 7 Jugendlichen betrug der geometrische Mittelwert C_{max} 180 µg/ml (geometrischer CV% 25,6) und der geometrische Mittelwert der Konzentration an Tag 29 betrug 47,4 µg/ml (geometrischer CV% 17,0).

Daten (n = 3) bei Kindern (im Alter von 6 bis unter 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) sind zu begrenzt, um die Pharmakokinetik von Sotrovimab in dieser Altersgruppe zu bestimmen.

Andere besondere Patientengruppen
Basierend auf populationskinetischen Analysen beeinflusste das Alter, Geschlecht oder der BMI nicht die Pharmakokinetik von Sotrovimab nach einer intravenösen Infusion. Eine Dosisanpassung ist basierend auf diesen Eigenschaften nicht gerechtfertigt. Das Körpergewicht war eine signifikante Kovariable aber die Effektstärke rechtfertigt keine Dosisanpassung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenese/Mutagenese

Es wurden keine Genotoxizitäts- und Karzinogenitätsstudien mit Sotrovimab durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Es wurden keine nicht-klinischen Toxizitätsstudien zu Reproduktion und kindlicher Entwicklung mit Sotrovimab durchgeführt.

Tiertoxikologie und -pharmakologie

In einer toxikologischen Untersuchung an Cynomolgus-Affen mit 2-wöchiger Wiederholung der i.v. Infusionsdosis und einer 105-tägigen Erholungsphase wurde mit Dosen bis zu 500 mg/kg Sotrovimab, der *no observed adverse effect level* (NOAEL) und der am höchsten getesteten Dosis keine Toxizität festgestellt. Die C_{max} bzw. die AUC der Gesamtexposition [Summe der $AUC_{0\text{-}168h}$ nach Dosis 1 und der $AUC_{0\text{-}last}$ nach Dosis 2 (Tag 8)] beim NOAEL von 500 mg/kg betrugen 13 500 µg/ml bzw. 216 000 Tag*µg/ml.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid
Saccharose
Polysorbat 80 (E 433)
Methionin
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre.

Verdünnte Lösung zur Infusion

Die verdünnte Lösung soll sofort verwendet werden. Wenn eine sofortige Anwendung nach der Verdünnung nicht möglich ist, kann die verdünnte Lösung ab dem Zeitpunkt der Verdünnung bis zum Abschluss der Verabreichung bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) oder bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10-ml-Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch aus klarem Typ-I-Borosilikatglas mit grauem Chlorobutyl-Elastomer-Stopfen, laminiert mit Fluorpolymer, versiegelt mit einem *Flip-Off*-Verschluss aus Aluminium.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Aufbereitung ist durch qualifiziertes medizinisches Fachpersonal unter Anwendung aseptischer Methoden zuzubereiten.

Vorbereitung zur Verdünnung

1. Entnehmen Sie eine Durchstechflasche mit Sotrovimab aus dem Kühlschrank (2 °C – 8 °C). Lassen Sie die Durchstechflasche ca. 15 Minuten, vor Licht geschützt, Raumtemperatur erreichen.
2. Führen Sie eine Sichtprüfung der Durchstechflasche durch um sicherzustellen, dass sie frei von Partikeln ist und keine sichtbaren Schäden aufweist. Wenn sich die Durchstechflasche als unbrauchbar erweist, verwerfen Sie sie und beginnen Sie nochmals mit der Vorbereitung einer neuen Durchstechflasche.
3. Schwenken Sie die Durchstechflasche vor Gebrauch einige Male vorsichtig, ohne dass Luftblasen entstehen. Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht und bewegen Sie sie nicht kräftig.

Anweisungen zur Verdünnung

1. Entnehmen und verwerfen Sie 8 ml aus einem Infusionsbeutel, der 50 ml oder 100 ml 0,9%ige Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) oder 5%ige Glucose-Infusionslösung enthält.
2. Entnehmen Sie 8 ml aus der Durchstechflasche mit Sotrovimab.
3. Injizieren Sie die 8 ml Sotrovimab über das Septum in den Infusionsbeutel.
4. Verwerfen Sie jeglichen unbenutzten Rest, der in der Durchstechflasche verblieben ist. Die Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und darf nur für einen Patienten verwendet werden.

5. Schwenken Sie den Infusionsbeutel vor der Infusion 3 bis 5 Mal vorsichtig hin und her. Drehen Sie den Infusionsbeutel nicht um. Vermeiden Sie die Bildung von Luftblasen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/21/1562/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Dezember 2021

10. STAND DER INFORMATION

06/2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.