

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.

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).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Xevudy muss in medizinischen Einrichtungen verabreicht werden, in denen 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 (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Dieses Arzneimittel muss vor der Anwendung verdünnt werden.

Es wird empfohlen, die Lösung nach dem Verdünnen über 30 Minuten 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 infusionsbedingte Reaktionen (*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

Die klinische Relevanz der beobachteten reduzierten *In-vitro*-Neutralisation gegenüber Omikron BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.3, BA.4 und BA.5 ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1).

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 der 500-mg-Dosis von Sotrovimab wurde in einer placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 1 049 nicht-hospitalisierten COVID-19-Patienten (COMET-ICE) untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Überempfindlichkeitsreaktionen (2 %) und infusionsbedingte Reaktionen (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 ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); 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	Infusionsbedingte Reaktionen	häufig

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen können schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein (siehe Abschnitt 4.4). Zu den Anzeichen und Symptomen infusionsbedingter Reaktionen 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, Schwindel, Müdigkeit und Diaphoresis gehören.

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale monoklonale Antikörper, ATC-Code: J06BD05

Wirkmechanismus

Sotrovimab ist ein humaner IgG1-mAb, der an ein hochkonserviertes 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	Nicht untersucht
BA.3	Omikron	7,3	Nicht untersucht
BA.4	Omikron	21,3	48,4
BA.5	Omikron	22,6	21,6
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.

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 ($\sim 10 \times EC_{50}$) 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.

Pseudotypisierte VLP-Untersuchungen wurden mit den Wuhan-Hu-1-, Omikron BA.1- und Omikron BA.2-Spikeproteinen in Zellkultur durchgeführt. Die Epitop-Sequenz-Polymorphismen K356T, P337H/K/L/R/T, E340A/K/G/I/Q/V, T345P und L441N im Wuhan-Hu-1-Spike sind basierend auf den beobachteten Änderungen der EC₅₀-Werte (in Klammern) mit geringerer Empfindlichkeit gegenüber Sotrovimab assoziiert: P337K (> 304), E340K (> 297), T345P (225), E340V (> 200), P337R (> 192), P337L (> 192), E340I (> 190), E340A (> 100), L441N (72), E340Q (> 50), E340G (18,21), P337T (10,62), K356T (5,90) und P337H (5,13). Die folgenden Epitopsubstitutionen sind basierend auf den beobachteten Änderungen der EC₅₀-Werte (in Klammern) mit geringerer Empfindlichkeit gegenüber Sotrovimab assoziiert: P337H (> 631), K356T (> 631), P337S (> 609), E340D (> 609) und V341F (5,89) in der Omikron BA.1-Spikevariante und P337H (> 117), P337S (> 117), P337T (> 117), E340D (> 117), E340G (> 117), K356T (> 117) und K440D (5,13) in der Omikron BA.2-Spikevariante.

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 der COMET-ICE Studie beobachtet (Tabelle 3). Von den 32 mit Sotrovimab behandelten Patienten, die bei einer beliebigen Studienvsiste bei oder nach Baseline eine Substitution an den Aminosäurepositionen 337 und/oder 340 aufwiesen, erreichte nur ein Patient den primären Endpunkt für Progression (Hospitalisierung für > 24 Stunden zur Akutbehandlung jedweder Krankheit oder Tod jedweder Ursache) bis Tag 29. Bei diesem Patienten wurde E340K nach Baseline nachgewiesen und er war mit der Epsilon-Variante von SARS-CoV-2 infiziert.

Tabelle 3: 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)

^a n = Anzahl an mit Sotrovimab behandelten Patienten mit nachgewiesenen Substitutionen bei Baseline an den Spike-Aminosäurepositionen 337 oder 340; 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 oder 340; N = Gesamtzahl an mit Sotrovimab behandelten Patienten mit gepaarten Baseline- und Post-Baseline-Sequenz-Ergebnissen.

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 Symptombdauer 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 4: 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-%-KI)	74 % (41 %; 88 %)	
p-Wert	0,002	
^a Keine Teilnehmer benötigten intensivmedizinische Betreuung (<i>intensive care unit</i> , 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, <i>High-Flow</i> -Sauerstoff, nicht-invasive Beatmung, mechanische Beatmung oder extrakorporale Membranoxygenierung [<i>extracorporeal membrane oxygenation</i> , 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 Nicht-Kompartiment-Analysen, der geometrische Mittelwert von C_{max} nach einer einstündigen intravenösen (i.v.) Infusion von 500 mg betrug 165 µg/ml (N = 360, CVb% 36,2) und der geometrische Mittelwert der Konzentration an Tag 29 betrug 40,3 µg/ml (N = 469, CVb% 39,7).

Verteilung

Basierend auf einer Nicht-Kompartiment-Analyse betrug das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State 7 l.

Biotransformation

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

Elimination

Basierend auf einer Nicht-Kompartiment-Analyse betrug die mittlere systemische Clearance (CL) 90,3 ml/Tag, mit einer medianen terminalen Halbwertszeit von ungefähr 56,5 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 $< 5 \times$ ULN (oberer Normalwert, *upper limit of normal*)).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Sotrovimab wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht. Die empfohlene Dosis für Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg wird voraussichtlich zu Serumkonzentrationen von Sotrovimab führen, die ähnlich denen von Erwachsenen sind. Dies basiert auf einem allometrischen Skalierungsansatz, der die Auswirkungen von altersbedingten Körpergewichtsveränderungen auf die Clearance und das Verteilungsvolumen berücksichtigt.

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_{0-168h} nach Dosis 1 und der AUC_{0-last} nach Dosis 2 (Tag 8)] beim NOAEL von 500 mg/kg betragen 13 500 $\mu\text{g/ml}$ bzw. 216 000 $\text{Tag} \cdot \mu\text{g/ml}$.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid
Saccharose
Polysorbat 80
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

2 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, werfen 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 werfen Sie 8 ml aus einem Infusionsbeutel, der 50 ml oder 100 ml 0,9%ige Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) oder 5%ige Glucose-Injektionslösung 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. Werfen 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
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

01/2023

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