

ANHANG I

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).

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.

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 ($\geq 1/10$); 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	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 Diaphoresis 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.

Die erhobenen Daten (n = 3) bei Kindern (im Alter von 6 bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) 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: Immenserum 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 (EC₅₀) 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 untersucht
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
HK.3	Omikron	8,4	Nicht untersucht
HV.1	Omikron	6,4	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.2.3	Omikron	5,7	Nicht untersucht
XBF	Omikron	9,4	Nicht untersucht
XD	Keine ^b	Nicht untersucht	Keine Änderung

^a Basierend auf der EC₅₀-fachen Änderung im Vergleich zum Wildtyp. Keine Änderung: ≤ 5-fache Änderung der EC₅₀ im Vergleich zum Wildtyp.

^b Diese Variante wurde noch nicht von der WHO benannt.

^c Die Varianten BA.2.86 und BN.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 × EC₅₀) 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

Referenz- position	Substitution	Fache Reduktion der Suszeptibilität ^a			
		Wuhan-Hu-1	Omikron BA.1	Omikron BA.2	Omikron BA.5

337	P337H	5,13	> 631	> 117	> 120
	P337K	> 304	-	-	-
	P337L	> 192	-	-	-
	P337N	5,57	-	> 143	> 135
	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	-	-	-
	E340Q	> 50	-	-	-
	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 ^c 440D	Keine Änderung	-	5,13	Keine Änderung
441	L441N	72	-	-	-
	L441R	Keine Änderung	-	Keine Änderung	5,88

^a Basierend auf der EC₅₀-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 Studienvsiste 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)

^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.

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 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 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%-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 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 $< 5 \times$ 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_{0-168h} 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 (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

30 Monate.

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-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. 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

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Oder

Samsung Biologics Co., Ltd.,
300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon 21987,
Republik Korea

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xevudy 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Sotrovimab

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Histidin, Histidinhydrochlorid, Saccharose, Polysorbat 80 (E 433), Methionin, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung
Packungsbeilage beachten.

Zum Öffnen hier drücken

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verw. bis
EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/21/1562/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Xevudy 500 mg steriles Konzentrat
Sotrovimab
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

i.v. Anwendung

3. VERFALLDATUM

verw. bis
EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xevudy 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Sotrovimab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xevudy und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Xevudy erhalten?
3. Wie wird Xevudy verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xevudy aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xevudy und wofür wird es angewendet?

Xevudy enthält den Wirkstoff Sotrovimab. Sotrovimab ist ein *monoklonaler Antikörper*, eine Art Protein, das entwickelt wurde, um ein spezifisches Ziel auf dem Schwere-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*, SARS-CoV-2-Virus), dem Virus, das die Coronavirus-Krankheit-2019 (*coronavirus disease 2019*, COVID-19) verursacht, zu erkennen.

Xevudy wird zur Behandlung der COVID-19-Krankheit bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) angewendet. Es bindet an das Spikeprotein, das das Virus zum Andocken an die Zelle benutzt, verhindert so das Eindringen des Virus in die Zellen und die Produktion neuer Viren. Dadurch, dass die Vermehrung des Virus im Körper verhindert wird, kann Xevudy Ihrem Körper helfen, die Infektion zu überwinden und Sie vor einer schweren Erkrankung bewahren.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Xevudy erhalten?

Sie dürfen Xevudy nicht erhalten,

- wenn Sie allergisch gegen Sotrovimab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn Sie denken, dass dies auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Allergische Reaktionen

Xevudy kann allergische Reaktionen auslösen.

→ Siehe „Allergische Reaktionen“ in Abschnitt 4.

Infusionsbedingte Reaktionen

Xevudy kann infusionsbedingte Reaktionen verursachen.

→ Siehe „Infusionsbedingte Reaktionen“ in Abschnitt 4.

Kinder und Jugendliche

Xevudy darf nicht an Kinder oder Jugendliche unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg verabreicht werden.

Anwendung von Xevudy zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie **schwanger** sind, **vermuten, schwanger zu sein** oder **beabsichtigen**, schwanger zu werden, **fragen Sie Ihren Arzt** um Rat, bevor Sie Xevudy erhalten. Ihr Arzt wird Sie beraten, ob der Nutzen der Behandlung mit Xevudy größer ist als wahrscheinliche Risiken für Sie und Ihr Baby.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile von Xevudy in die Muttermilch übergehen können. **Wenn Sie stillen, müssen Sie mit Ihrem Arzt sprechen**, bevor Sie Xevudy erhalten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird nicht erwartet, dass Xevudy einen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

3. Wie wird Xevudy verabreicht?

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) beträgt:

- 500 mg (eine Durchstechflasche)

Das Arzneimittel wird zu einer Lösung aufbereitet und Ihnen von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal über einen Tropf (*Infusion*) in eine Vene verabreicht. Es dauert bis zu 30 Minuten, um die vollständige Dosis des Arzneimittels zu erhalten. Sie werden während der Verabreichung und über mindestens eine Stunde nach der Behandlung beobachtet.

Die untenstehenden „Anweisungen für medizinisches Fachpersonal“ enthalten detaillierte Informationen für Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal zur Zubereitung und Verabreichung von Xevudy.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen auf Xevudy sind **häufig** und betreffen bis zu 1 von 10 Behandelten. In seltenen Fällen können diese allergischen Reaktionen schwerwiegend sein (*Anaphylaxie*) und bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen (**selten**). Wenn Sie nach der Verabreichung von Xevudy eines der folgenden Symptome bemerken, könnten Sie eine allergische Reaktion haben und sollten **sofort medizinische Hilfe erhalten**:

- Hautausschlag, ähnlich wie Nesselausschlag (*Nesselsucht*) oder Rötungen
- Juckreiz (*Pruritus*)
- Schwellungen, manchmal das Gesicht oder den Mund betreffend (*Angioödem*)
- starkes Keuchen, Husten oder Schwierigkeiten beim Atmen

- plötzliches Schwächegefühl oder Benommenheit (kann zu Bewusstlosigkeit oder Stürzen führen).

Infusionsbedingte Reaktionen

Allergieähnliche Reaktionen sind **häufig**, wenn Sie eine Infusion bekommen, und betreffen bis zu 1 von 10 Behandelten. Diese entwickeln sich gewöhnlich innerhalb von Minuten oder Stunden, können aber auch erst 24 Stunden nach der Behandlung oder später auftreten. Mögliche Symptome sind unten aufgeführt. Wenn Sie nach der Verabreichung von Xevudy eines der folgenden Symptome bemerken, könnten Sie eine infusionsbedingte Reaktion haben und sollten **sofort medizinische Hilfe erhalten**:

- Hitzegefühl
- Schüttelfrost
- Fieber
- Schwierigkeiten beim Atmen
- schneller Herzschlag
- Blutdruckabfall

Andere Nebenwirkungen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Kurzatmigkeit (*Dyspnoe*).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xevudy aufzubewahren?

Das Sie betreuende medizinische Fachpersonal ist dafür verantwortlich, dieses Arzneimittel aufzubewahren und nicht verwendetes Produkt ordnungsgemäß zu entsorgen.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „verwendbar bis“, „verw. bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht einfrieren.

Vor dem Verdünnen:

- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Einmal verdünnt, soll dieses Arzneimittel 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. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xevudy enthält

- Der Wirkstoff ist Sotrovimab. Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Sotrovimab in 8 ml Konzentrat.
- Die sonstigen Bestandteile sind Histidin, Histidinhydrochlorid, Saccharose, Polysorbat 80 (E 433), Methionin und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Xevudy aussieht und Inhalt der Packung

Xevudy ist eine klare, farblose oder gelbe bis braune Flüssigkeit, die in einer Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch aus Glas mit einem Gummistopfen und einer *Flip-Off*-Kappe aus Aluminium bereitgestellt wird. Jeder Karton enthält eine Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Malta

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

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 (Ireland) 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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Bitte beachten Sie die Fachinformation für weitere Informationen.

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

Rückverfolgbarkeit

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

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-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. 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.

Die verdünnte Sotrovimab-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.

Anweisungen zur Anwendung

1. Schließen Sie ein Infusionsset mit einem Standardschlauch an den Infusionsbeutel an. Es wird empfohlen, die Lösung mit einem 0,2-µm-In-Line-Filter zu verabreichen.
2. Entlüften Sie das Infusionsset.
3. Verabreichen Sie die Lösung als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 15 Minuten (bei Verwendung eines 50 ml Infusionsbeutels) oder über 30 Minuten (bei Verwendung eines 100 ml Infusionsbeutels) bei Raumtemperatur.

Entsorgung

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