AstraZeneca

KAVIGALE® 300 mg Injektions-/Infusionslösung

▼ 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

KAVIGALE® 300 mg Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Sipavibart in 2 ml (150 mg/ml).

Sipavibart ist ein auf rekombinantem humanem Immunglobulin (Ig) G1 basierender Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 0,8 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung (Injektion/Infusion)

Klare bis opaleszente, farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

KAVIGALE wird angewendet zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (*coronavirus disease 2019*, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die aufgrund einer Erkrankung oder immunsuppressiver Behandlungen immungeschwächt sind.

KAVIGALE sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen, sofern vorhanden, und basierend auf Informationen zur Aktivität von Sipavibart gegen derzeit zirkulierende Virusvarianten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

KAVIGALE muss von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Die Verabreichung sollte unter Bedingungen erfolgen, bei denen die Behandlung schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie möglich ist. Personen sollten nach der Anwendung gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 300 mg Sipavibart, verabreicht als intramuskuläre Injektion oder intravenöse Infusion.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sipavibart bei Kindern unter 12 Jahren und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von unter 40 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intramuskulären Injektion oder intravenösen Infusion.

Intramuskuläre Injektion
Dieses Arzneimittel soll als einzelne intramuskuläre Injektion in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels verabreicht werden.

Intravenöse Infusion
Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Nach der Infusion soll das Applikationsset mit ausreichend 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung zur Injektion oder 50 mg/ml (5%iger) Dextroselösung zur Injektion gespült werden, um die Abgabe der erforderlichen Dosis sicherzustellen.

Infusion mit einem Infusionsbeutel

Nach Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung zur Injektion oder 50 mg/ml (5%iger) Dextroselösung zur Injektion soll dieses Arzneimittel als Infusion durch Schwerkraft oder mit einer Infusionspumpe über etwa 20 Minuten verabreicht werden. Dabei sollte ein Applikationsset mit einem sterilen 0,2- oder 0,22-Mikrometer-Inline-Filter mit geringer Proteinbindung verwendet werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Unverdünnte Infusion mit einer Spritzenpumpe

Dieses Arzneimittel soll mittels einer Spritzenpumpe als 2 ml (300 mg) unverdünnte intravenöse Infusion über mindestens 6 Minuten verabreicht werden.

Wenn Anzeichen und Symptome einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (*infusion-related reaction,* IRR) auftreten, soll die Infusion unterbrochen, verlangsamt oder gestoppt werden, und es ist eine Behandlung mit geeigneten Arzneimitteln und/oder eine unterstützende Therapie einzuleiten (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Antivirale Resistenz

Sipavibart wurde entwickelt, um gegen frühe Omikron-Stämme mit Pseudovirus-Neutralisations-IC_{50}-Werten von 3,6 ng/ml (XBB.1-Variante) bis 25,0 ng/ml (BA.2.75-Variante) wirksam zu sein. Das Ausmaß und die Dauer der Schutzwirkung gegen Viren mit mäßig erhöhtem IC_{50}-Wert (z. B. JN.1, IC_{50} 83,1 ng/ml) ist reduziert und die klinische Relevanz einer prophylaktischen Wirkung unklar. Aufgrund der fehlenden *in-vitro*-Neutralisationsaktivität ist nicht davon auszugehen, dass Sipavibart einen Schutz gegen symptomatisches COVID-19 bietet bei Virusvarianten, die F456L-Mutationen im Spike-Protein enthalten (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Entscheidungen über den Einsatz von Sipavibart zur Vorbeugung von COVID-19 soll berücksichtigt werden, was über die Merkmale der zirkulierenden SARS-CoV-2-Virusvarianten bekannt ist, einschließlich der geografischen Prävalenz. Die *in-vitro*-Neutralisationsaktivität von Sipavibart gegen SARS-CoV-2-Virusvarianten ist in Tabelle 2 dargestellt (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten, die Sipavibart erhalten, sollen über die Möglichkeit des Auftretens von Durchbruchinfektionen informiert werden. Wenn Anzeichen oder Symptome von COVID-19 auftreten (zu den häufigsten Symptomen gehören Fieber, Schüttelfrost, rauer Hals, Husten, Müdigkeit und neu aufgetretener Verlust des Geschmacks- oder Geruchssinns; zu den schwerwiegendsten Symptomen gehören Schwierigkeiten beim Atmen oder Kurzatmigkeit, Sprach- oder Mobilitätsverlust, oder Verwirrtheit und Brustkorbschmerz), sollen die Betroffenen angehalten werden, umgehend einen Arzt aufzusuchen.

Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, wurden bei humanen monoklonalen Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörpern beobachtet. Wenn Anzeichen und Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Verabreichung sofort abzubrechen und eine Behandlung mit geeigneten Arzneimitteln und/oder eine unterstützende Therapie einzuleiten.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRR)

IRRs wurden in klinischen Studien mit intravenöser Verabreichung von Sipavibart beobachtet und waren von leichter Ausprägung (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Anzeichen und Symptome einer IRR auftreten, soll die Infusion unterbrochen, verlangsamt oder gestoppt werden, und es ist eine Behandlung mit geeigneten Arzneimitteln und/oder eine unterstützende Therapie einzuleiten.

Klinisch signifikante Blutgerinnungsstörungen

Wie bei allen anderen intramuskulären Injektionen soll Sipavibart bei Patienten mit Thrombozytopenie oder einer anderen Gerinnungsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

COVID-19-Impfstoffe

Die Präexpositionsprophylaxe mit Sipavibart ist kein Ersatz für eine Impfung bei Personen, für die eine COVID-19-Impfung empfohlen wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,8 mg Polysorbat 80 in jeder Durchstechflasche. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es ist nicht zu erwarten, dass Sipavibart renal ausgeschieden oder durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert wird (siehe Abschnitt 5.2). Daher sind Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die renal ausgeschieden werden oder Substrate, Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen sind, unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Sipavibart bei Schwangeren vor.

Mit Sipavibart wurden keine präklinischen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. In einer Gewebe-Kreuzreaktivitätsstudie mit Sipavibart wurde keine Bindung an humanes fötales Gewebe oder Fortpflanzungsgewebe festgestellt.

Es ist bekannt, dass humane IgG1-Antikörper die Plazentaschranke passieren; daher kann Sipavibart potenziell von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden. Es ist nicht bekannt, ob die potenzielle Plazentagängigkeit von Sipavibart einen Behandlungsnutzen oder ein Risiko für den sich entwickelnden Fötus darstellt.

Sipavibart sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sipavibart in die Muttermilch übergeht. Beim Menschen erfolgt die Ausscheidung von IgG-Antikörpern in die Milch in den ersten Tagen nach der Geburt und sinkt bald darauf auf niedrige Konzentrationen ab. Daher kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Anschließend könnte Sipavibart während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies klinisch erforderlich ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Sipavibart auf die menschliche Fertilität vor.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei Patienten, die Sipavibart als intramuskuläre Injektion erhalten, ist die häufigste Nebenwirkung eine Reaktion an der Injektionsstelle (4,1 %). Bei Patienten, die Sipavibart als intravenöse Infusion erhalten, sind die häufigsten Nebenwirkungen Reaktionen an der Infusionsstelle (1,9 %) und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (1,9 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 zeigt die in den klinischen Studien festgestellten Nebenwirkungen.

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 sind nach MedDRA-Systemorganklasse (*system organ class*, SOC) aufgeführt. Innerhalb jeder SOC sind die bevorzugten Begriffe nach abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad dargestellt. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen 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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen traten innerhalb von 14 Tagen nach der Verabreichung auf, waren von leichter bis mittelschwerer Ausprägung und klangen meist innerhalb weniger Tage ab.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle traten innerhalb von 7 Tagen nach der Verabreichung auf, waren von leichter Ausprägung und klangen meist innerhalb weniger Tage ab.

Reaktionen an der Infusionsstelle

Reaktionen an der Infusionsstelle traten innerhalb von 7 Tagen nach der Verabreichung auf, waren von leichter bis mittelschwerer Ausprägung und klangen innerhalb weniger Tage ab.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion traten während oder am selben Tag der Infusion auf, waren von leichter bis mittelschwerer Ausprägung und klangen innerhalb weniger Tage ab.

Kinder und Jugendliche

Für Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren bis < 18 Jahren liegen nur begrenzte Sicherheitsdaten vor (n = 8). Für Kinder < 12 Jahren liegen keine Daten vor. Das Sicherheitsprofil bei jugendlichen Teilnehmern ≥ 12 Jahren ähnelte dem der Erwachsenen.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Tabelle 1 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA-SOC	MedDRA-bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Intramuskuläre Verabreichung		
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit[a]	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle[b]	Häufig
Intravenöse Verabreichung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Infusionsstelle[c]	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion[d]	Häufig

[a] Einschließlich der folgenden bevorzugten Begriffe: Pruritus, Erythem, Überempfindlichkeit, Urtikaria, Dermatitis allergisch und Medikamentenausschlag.

[b] Einschließlich der folgenden bevorzugten Begriffe: Schmerzen an der Injektionsstelle, blauer Fleck an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle, Parästhesie an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Verfärbung an der Injektionsstelle und Wärme an der Injektionsstelle.

[c] Einschließlich der folgenden bevorzugten Begriffe: Blauer Fleck an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Juckreiz an der Infusionsstelle, Erythem an der Infusionsstelle, Extravasat an der Infusionsstelle und Schwellung an der Infusionsstelle.

[d] Einschließlich der folgenden Symptome: Übelkeit, Arthralgie, Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Dyspepsie, Schmerzen, Hypotonie, Gesichtsrötung, Husten, Beschwerden im Brustkorb, Schwindelgefühl und Kurzatmigkeit.

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Sipavibart.

In klinischen Studien wurden Sipavibart-Dosen von bis zu 1200 mg intravenös ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsera und Immunglobuline, antivirale monoklonale Antikörper, ATC-Code: J06BD09

Wirkmechanismus

Sipavibart ist ein rekombinanter humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der durch die Bindung an die Rezeptorbindungsdomäne (RBD) des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 eine passive Immunisierung bewirkt. Sipavibart ist langwirksam und weist Aminosäuresubstitutionen auf, um die Halbwertszeit des Antikörpers zu verlängern (YTE) und die Antikörper-Effektorfunktion sowie das potenzielle Risiko einer antikörperabhängigen Krankheitsverstärkung zu verringern (TM). Sipavibart bindet an die RBD des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 (BA.2) mit einer Gleichgewichtsdissoziationskonstanten von KD = 20,95 pM und blockiert die RBD-Bindung an den humanen ACE-2-Rezeptor. Dies führt zu einer Blockade des Viruseintritts.

Antivirale Aktivität

Sipavibart zeigte in einem SARS-CoV-2-Pseudovirus-Neutralisationstest antivirale Aktivität durch direkte Neutralisierung.

Antivirale Resistenz

Die Evaluierung der Neutralisationsempfindlichkeit von Varianten, die durch globale Überwachung und bei Teilnehmern, die Sipavibart erhielten, identifiziert wurden, dauert an.

Die Neutralisationsaktivität von Sipavibart gegen Pseudovirus-SARS-CoV-2-Varianten ist in Tabelle 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 2

Immunogenität

Behandlungsbedingte Anti-Drug-Antikörper (ADA) wurden selten [0,8 % (5/604)] nachgewiesen. Es wurden keine Hinweise auf einen Einfluss von ADA auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet. Die Datenlage ist jedoch noch begrenzt.

Klinische Wirksamkeit

Hauptstudie SUPERNOVA, Hauptkohorte
Die Hauptstudie SUPERNOVA, Hauptkohorte, ist eine randomisierte (1:1), doppelblinde, mit einem Vergleichspräparat kontrollierte klinische Studie der Phase III, in der die An-

Tabelle 2 Sipavibart-Pseudovirus-Neutralisationsdaten gegen SARS-CoV-2-Varianten

Abstammung mit Spike-Protein-Substitutionen		Getestete charakteristische RBD-Substitutionen	Vielfaches der Abnahme der Suszeptibilität[a]	IC_{50} (ng/ml)
Pango-Abstammung (Ursprung)	**WHO-Label**		**Pseudovirus[b]**	
BA.2 (Mehrere Länder)	Omikron BA.2	T19I:del24-26:A27S:G142D: V213G:G339D:S371F:S373P: S375F: T376A:D405N:R408S: K417N:N440K:S477N:T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H:D614G:H655Y:N679K:P681H:N764K:D796Y: Q954H:N969K	0,8	10,7
BA.4/5 (Mehrere Länder)	Omikron BA.4/5	T19I:del24-26:A27S:del69-70:G142D:V213G:G339D: S371F: S373P:S375F:T376A: D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N: T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H: D614G:H655Y:N679K: P681H:N764K:D796Y:Q954H:N969K	0,4	4,7
BQ.1 (Nigeria)	Omikron BQ.1	T19I:del24-26:A27S:del69-70:G142D:V213G:G339D: S371F: S373P:S375F:T376A: D405N:R408S:K417N:N440K:K444T:L452R: N460K:S477N: T478K:E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H: D614G:H655Y:N679K:P681H:N764K:D796Y:Q954H:N969K	0,9	11,6
BQ.1.1 (Mehrere Länder)	Omikron BQ.1.1	T19I:del24-26:A27S:del69-70:G142D:V213G:G339D: R346T: S371F:S373P:S375F: T376A:D405N:R408S:K417N: N440K:K444T: L452R:N460K: S477N:T478K:E484A:F486V: Q498R:N501Y:Y505H: D614G:H655Y:N679K:P681H:N764K:D796Y:Q954H:N969K	0,7	9,2
XBB (Mehrere Länder)	Omikron XBB	T19I:del24-26:A27S:V83A: G142D: Y144-:H146Q:Q183E: V213E: G339H:R346T:L368I: S371F:S373P:S375F:T376A: D405N:R408S: K417N:N440K:V445P:G446S:N460K:S477N: T478K:E484A:F486S: F490S:Q498R:N501Y:Y505H:D614G:H655Y:N679K:P681H:N764K: D796Y:Q954H:N969K	0,3	3,8
XBB.1 (Mehrere Länder)	Omikron XBB.1	T19I:del24-26:A27S:V83A: G142D: Y144-:H146Q:Q183E: V213E: G252V:G339H:R346T: L368I:S371F:S373P:S375F: T376A:D405N: R408S:K417N: N440K:V445P:G446S:N460K: S477N:T478K: E484A:F486S: F490S:Q498R:N501Y:Y505H: D614G:H655Y:N679K: P681H:N764K:D796Y:Q954H:N969K	0,3	3,6
XBB.1.5/XBB.1.9 (Mehrere Länder)	Omikron XBB.1.5/ XBB.1.9	T19I:L24S:del25-27:V83A: G142D:del144:H146Q:Q183E: V213E: G252V:G339H:R346T: L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N: R408S:K417N: N440K:V445P:G446S:N460K: S477N:T478K: E484A:S486P: F490S:Q498R:N501Y:Y505H: D614G:H655Y: N679K:P681H:N764K:D796Y:Q954H:N969K	0,4	5,8
XBB.1.16 (Indien)	Omikron XBB.1.16	T19I:del24-26:A27S:V83A: G142D: Y144-:H146Q:E180V: Q183E: V213E:G252V:G339H: R346T:L368I:S371F:S373P: S375F:T376A: D405N:R408S: K417N:N440K:V445P:G446S: N460K:S477N: T478R,E484A: F486P:F490S:Q498R:N501Y :Y505H:D614G:H655Y: N679K:P681H:N764K:D796Y:Q954H:N969	0,1	1,3

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Abstammung mit Spike-Protein-Substitutionen		Getestete charakteristische RBD-Substitutionen	Vielfaches der Abnahme der Suszeptibilität[a]	IC_{50} (ng/ml)
Pango-Abstammung (Ursprung)	**WHO-Label**		**Pseudovirus[b]**	
XBB.2.3 (Mehrere Länder)	Omikron XBB.2.3	T19I:L24-:P25-:P26-:A27S: V83A:G142D:Y144-:H146Q: Q183E: V213E:D253G:G339H: R346T:L368I:S371F:S373P: S375F:T376A: D405N:R408S: K417N:N440K:V445P:G446S: N460K:S477N: T478K:E484A: F486P:F490S:Q498R:N501Y: Y505H:P521S:D614G: H655Y: N679K:P681H:N764K:D796Y:Q954H:N969K	0,3	3,4
XBB.1.5.10/EG.5 (Mehrere Länder)	Omikron XBB.1.5.10/EG.5	XBB.1.5 + F456L	> 50-fach	> 1000[c]
EG.5.1 (Mehrere Länder)	Omikron EG.5.1	XBB.1.5 + Q52H + F456L	> 50-fach	> 1000[c]
BA.2.86[d] (Mehrere Länder)	Omikron BA.2.86	T19I:R21T:L24-:P25-:P26-: A27S:S50L:H69-:V70-: V127F:G142D: Y144-:F157S: R158G:N211-:L212I:V213G: L216F:H245N:A264D: I332V: G339H: K356T:S371F:S373P: S375F:T376A:R403K:D405N: R408S:K417N:N440K:V445H:G446S:N450D:L452W:N460K: S477N:T478K:N481K:V483-:E484K:F486P:Q498R:N501Y: Y505H: E554K:A570V:D614G:P621S:H655Y:I670V:N679K: P681R:N764K: D796Y:S939F: Q954H:N969K:P1143L	0,3	3,8
JN.1 (Mehrere Länder)	Omikron JN.1	T19I:R21T:L24-:P25-:P26-: A27S:S50L:H69-:V70-:V127F: G142D: Y144-:F157S:R158G:N211-:L212I:V213G: L216F:H245N:A264D: I332V:G339H:K356T:S371F:S373P:S375F: T376A:R403K:D405N: R408S:K417N:N440K:V445H:G446S:N450D:L452W:L455S:N460K: S477N:T478K:N481K:V483-:E484K:F486P:Q498R:N501Y:Y505H: E554K:A570V:D614G:P621S:H655Y:I670V:N679K:P681R:N764K: D796Y:S939F:Q954H:N969K:P1143L	6,2	83,1
KP.2, KP.3, LB.1, KP.3.1.1 (Mehrere Länder)	Mehrere	Definierende Mutation: F456L	> 50-fach[c]	> 1000[c,e]

[a] Bereich reduzierter *in-vitro*-Wirkstärke über mehrere Sets von gleichzeitig auftretenden Substitutionen und/oder Testlabore mit forschungsgeeigneten Assays; mittleres Vielfaches der Veränderung der halbmaximalen inhibitorischen Konzentration (IC_{50}) des monoklonalen Antikörpers, die für eine 50%ige Reduktion der Infektion im Vergleich zum Wildtyp-Referenzstamm (Wuhan D614G) erforderlich ist.
[b] Pseudoviren, die das gesamte SARS-CoV-2-Spike-Varianten-Protein und einzelne charakteristische Spike-Substitutionen exprimieren.
[c] Sipavibart gilt gegen diese Variante als nicht wirksam.
[d] BA.2.86 umfasst BA.2.86, BA.2.86.1, JN.2 und JN.3, die dieselbe SARS-CoV-2-Spike-Proteinsequenz aufweisen.
[e] Vermuteter IC_{50}-Wert basierend auf dem Vorhandensein einer F456L-Mutation in der Variante.

wendung von Sipavibart als Präexpositionsprophylaxe von COVID-19 bei abwehrgeschwächten Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahren untersucht wird. Diese Studie begann im März 2023 und die primäre Analyse ist auf März 2024 datiert, also auf einen Zeitraum, in dem gemischte Varianten im Umlauf waren, darunter sowohl suszeptible als auch nicht-suszeptible Varianten.

Insgesamt wurden 1669 Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren und mit mindestens 40 kg Körpergewicht randomisiert, um eine Einzeldosis von 300 mg Sipavibart als intramuskuläre Injektion zu erhalten, und 1666 wurden randomisiert, um ein Vergleichspräparat (300 mg Tixagevimab + 300 mg Cilgavimab oder Placebo) zu erhalten. Die Teilnehmer erhielten 6 Monate nach der ersten Dosis eine zweite Dosis von 300 mg Sipavibart oder Placebo. Von der Studie ausgeschlossen waren Teilnehmer, die innerhalb der 3 Monate vor dem ersten Besuch eine COVID-19-Impfung erhielten, oder bei denen eine laborbestätigte oder durch Schnelltest bestätigte SARS-CoV-2-Infektion vorlag. Bei der Zwischenanalyse betrug die mediane Nachbeobachtungszeit nach der zweiten Dosis 61 Tage (Bereich 1 bis 180 Tage).

Die demografischen Daten zu Studienbeginn waren im Sipavibart- und im Vergleichspräparat-Behandlungsarm ausgewogen. Das mediane Alter betrug 60 Jahre (36,3 % waren 65 Jahre oder älter, 15 Teilnehmer waren 12 Jahre bis unter 18 Jahre [darunter 8, die Sipavibart erhielten]), 56,8 % der Teilnehmer waren weiblich, 74,1 % waren Kaukasier, 6,5 % waren Asiaten, 12,1 % waren Schwarze/Afroamerikaner und 21,5 % waren Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner. Alle Teilnehmer hatten mindestens eine immunsupprimierende klinische Erkrankung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf:

- Anwendung immunsuppressiver Arzneimittel (74,3 %)
- maligner hämatologischer Erkrankung (15,3 %)
- mittelschwerer/schwerer sekundärer Immundefizienz (vorwiegend Hämodialyse) (15,1 %)
- solider Organtransplantation (14,2 %)
- erhaltene B-Zell-Depletionstherapien innerhalb des vorangegangenen Jahres (13,3 %)
- maligner solider Tumor und in Behandlung (3,4 %)
- hämatopoetischer Stammzelltransplantation (2,0 %)
- mittelschwerer/schwerer primärer Immundefizienz (1,6 %)
- fortgeschrittener oder unbehandelter HIV-Infektion (1,1 %) und
- erhaltene chimäre Antigenrezeptor-T-Zelltherapie (0,3 %)

Die Studie umfasste dual-primäre Wirksamkeitsendpunkte, bei denen die Wirksamkeit von Sipavibart mit einem Vergleichspräparat zur Prävention einer symptomatischen COVID-19-Infektion verglichen wurde: (1) verursacht durch eine beliebige SARS-CoV-2-Variante, bestätigt durch RT-PCR, bis zu 181 Tage nach der letzten Dosis, und (2) verursacht durch definierte Varianten (Varianten, die gemäß Daten zur viralen Sequenzierung keine F456L-Mutation enthalten und voraussichtlich suszeptibel gegenüber Sipavibart sind), bestätigt durch RT-PCR, bis zu 181 Tage nach der letzten Dosis. Für jeden der dual-primären Endpunkte wurde ein Überlegenheitstest durchgeführt, um das relative Risiko einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung zwischen den Behandlungsarmen zu vergleichen.

Die relative Risikoreduktion, bei der Ereignisse unabhängig vom Erhalt von COVID-19-Impfungen/Arzneimitteln oder der Entblindung gezählt wurden, ist in Tabelle 3 dargestellt.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

Tabelle 3 Relative Risikoreduktion von symptomatischem COVID-19

	N	Anzahl an Ereignissen, n (%)	Relative Risikoreduktion, % (KI) [b]
Gesamter primärer Wirksamkeitsendpunkt über 6 Monate nach der Dosis			29,9 % (95 %-KI: 13,4; 43,3)
Sipavibart	1649	151 (9,2 %)	
Vergleichspräparat[a]	1631	207 (12,7 %)	
Primärer Wirksamkeitsendpunkt definierter Varianten über 6 Monate nach der Dosis			35,3 % (95 %-KI: 12,7; 52,0)
Sipavibart	1649	72 (4,4 %)	
Vergleichspräparat[a]	1631	108 (6,6 %)	

KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Teilnehmer in der Analyse.
[a] Das Vergleichspräparat war entweder Tixagevimab + Cilgavimab oder Placebo.
[b] Nicht multiplizitätskontrolliert.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach einer Einzeldosis zeigte Sipavibart einen annähernd dosisproportionalen Anstieg der Serumexposition bei steigenden Dosen im Bereich von 300 mg bis 600 mg bei intramuskulärer Injektion oder 300 mg bis 1200 mg bei intravenöser Infusion.

Resorption

Nach einer intramuskulären Einzeldosis von 300 mg Sipavibart in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels betrug der geometrische Mittelwert (geometrischer Variationskoeffizient [CV %]) der maximalen Serumkonzentration (C_{max}) von Sipavibart 48,0 (25,2 %) µg/ml. Die mediane Zeit (Bereich) bis zum Erreichen von C_{max} betrug 7,5 (3,9; 53) Tage.

Basierend auf einer Populations-PK-Analyse beträgt die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit von Sipavibart nach intramuskulärer Verabreichung in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels 80,7 %.

Nach der ersten und zweiten Dosis von 300 mg Sipavibart, die intramuskulär in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels verabreicht wurden, betrugen die geometrischen mittleren Serumkonzentrationen von Sipavibart (CV %) einen Monat nach der Verabreichung 29,8 (36,2 %) µg/ml bzw. 30,8 (54,3 %) µg/ml. Die Dosen wurden im Abstand von 6 Monaten verabreicht.

Nach einer einzelnen Infusion von 300 mg und 1200 mg Sipavibart (Infusionsrate: 50 mg/min) betrug die geometrische mittlere (CV %) Serumkonzentration von Sipavibart 20 Minuten nach der Infusion 101,6 (7,6 %) µg/ml bzw. 452,1 (25,8 %) µg/ml.

Verteilung

Das geometrische Mittel (CV %) des scheinbaren Verteilungsvolumens für Sipavibart betrug 6,3 (19,4 %) Liter nach einer einzelnen intramuskulären Verabreichung von 300 mg in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels.

Basierend auf einer Populations-PK-Analyse betrug das geschätzte zentrale und periphere Verteilungsvolumen (relativer Standardfehler, RSE %) für Sipavibart 4,6 (1,3 %) Liter bzw. 0,4 (19,6 %) Liter nach intravenöser Verabreichung.

Biotransformation

Es ist zu erwarten, dass Sipavibart in derselben Weise wie endogene IgG-Antikörper über katabole Stoffwechselwege in kleine Peptide und Aminosäurekomponenten abgebaut wird.

Elimination

Nach einer intramuskulären Einzeldosis von 300 mg in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels betrug die geometrische mittlere (CV %) Clearance von Sipavibart 0,053 (43,1 %) Liter/Tag, und die geschätzte mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit (Standardabweichung) von Sipavibart betrug 87,3 (26,5) Tage.

Basierend auf einer Populations-PK-Analyse betrug die geschätzte Clearance (RSE %) von Sipavibart nach intravenöser Verabreichung 0,044 (0,9 %) Liter/Tag.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine spezifischen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Sipavibart zu untersuchen.

Sipavibart hat ein Molekulargewicht (MW) von etwa 148 kDa und wird voraussichtlich nicht unverändert im Urin ausgeschieden. Es wird nicht erwartet, dass eine Nierenfunktionsstörung die Exposition von Sipavibart signifikant beeinflusst. Ebenso wird nicht erwartet, dass eine Dialyse die PK beeinflusst.

Leberfunktionsstörung
Es wurden keine spezifischen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die PK von Sipavibart zu untersuchen.

Es ist zu erwarten, dass Sipavibart in mehreren Geweben durch proteolytischen Abbau in Aminosäuren und Wiederverwertung in anderen Proteinen katabolisiert wird. Daher ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die PK von Sipavibart beeinflusst.

Ältere Patienten
Die Exposition gegenüber Sipavibart bei Erwachsenen im Alter von ≥ 65 Jahren (n = 233) war vergleichbar mit der bei jüngeren Erwachsenen zwischen 18 und < 65 Jahren (n = 354).

Kinder und Jugendliche
Es wird erwartet, dass das empfohlene Dosierungsschema zu vergleichbaren Serumexpositionen von Sipavibart bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg führt, wie sie bei Erwachsenen beobachtet wurden, da Erwachsene mit ähnlichem Körpergewicht in die klinischen Studien mit Sipavibart aufgenommen wurden.

Andere besondere Patientengruppen
Es gab keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Serumexposition von Sipavibart aufgrund von Geschlecht, Alter (12 bis 85 Jahre), ethnischer Herkunft oder Zugehörigkeit.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Karzinogenese, Mutagenese und Reproduktionstoxizität wurden mit Sipavibart nicht durchgeführt.

Basierend auf Studien zur Gewebebindung und einer Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung an Cynomolgus-Affen, einschließlich der Bewertung der Sicherheitspharmakologie und der lokalen Verträglichkeit, lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Argininhydrochlorid
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen als den in Abschnitt 6.6 aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Stabilität gebrauchsfertiger Spritzen und Infusionsbeutel

Die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für 4 Stunden bei bis zu 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Zubereitungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen während der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C

bis 8 °C und 4 Stunden bei bis zu 25 °C betragen, es sei denn, die Zubereitung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren. Nicht schütteln.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen für vorbereitete Spritzen und vorbereitete Infusionsbeutel, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml Injektions-/Infusionslösung in einer Durchstechflasche aus Klarglas, verschlossen mit einem Chlorbutyl-Elastomer-Stopfen und mit einem hellgrünen Flip-off-Verschluss aus Aluminium versiegelt.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

KAVIGALE wird als Einzeldosis-Durchstechflasche geliefert. KAVIGALE kann mittels intramuskulärer Injektion oder intravenöser Infusion unter Verwendung eines Infusionsbeutels mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung zur Injektion oder 50 mg/ml (5%iger) Dextroselösung zur Injektion oder einer Spritzenpumpe verabreicht werden. Die Injektions-/Infusionslösung soll von medizinischem Fachpersonal unter Einhaltung aseptischer Techniken wie folgt zubereitet und verabreicht werden:

Herstellung der Lösung vor Verabreichung

1. Nehmen Sie die Durchstechflasche aus dem Kühlschrank.
2. Untersuchen Sie die Durchstechflasche visuell auf Partikel und Verfärbungen. Die Lösung ist klar bis opaleszent, farblos bis blassgelb. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trübe, verfärbt ist oder Partikel zu sehen sind. Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht.

Aufbewahrungsbedingungen für vorbereitete Spritzen oder vorbereitete Infusionsbeutel, siehe Abschnitt 6.3.

Intramuskuläre Injektion

1. Ziehen Sie 2 ml aus der Durchstechflasche in eine Spritze auf.
2. Verabreichen Sie die intramuskuläre Injektion in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels.

Intravenöse Infusion – Infusionsbeutel oder Spritzenpumpe

Herstellung der Lösung

1. Entnehmen Sie der Durchstechflasche 2 ml und bereiten Sie eine Mischung zur Infusion vor, indem Sie diese in einen 50-ml- oder 100-ml-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung zur Injektion oder 50 mg/ml (5%iger) Dextroselösung zur Injektion überführen oder verabreichen Sie mittels einer Spritzenpumpe (siehe unten).
2. Die Lösung nicht einfrieren oder schütteln.

Verabreichung – Infusionsbeutel

1. Verabreichen Sie keine anderen Arzneimittel gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung.
2. Verabreichen Sie die Infusionslösung intravenös über eine Infusionspumpe oder durch Schwerkraft über einen Zeitraum von etwa 20 Minuten über einen Infusionsschlauch, der einen sterilen 0,2- oder 0,22-Mikrometer-Inline-Filter mit geringer Proteinbindung enthält.
3. Spülen Sie den Schlauch nach Abschluss der Infusion mit ausreichend 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung zur Injektion oder 50 mg/ml (5%iger) Dextroselösung zur Injektion, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis verabreicht wurde.

Verabreichung – Spritzenpumpe

1. Verabreichen Sie 2 ml (300 mg) als unverdünnte intravenöse Infusion mittels einer Spritzenpumpe über mindestens 6 Minuten.
2. Nachdem der gesamte Inhalt der Spritze verabreicht wurde, spülen Sie das Applikationsset mit einer ausreichenden Menge 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung zur Injektion oder 50 mg/ml (5%iger) Dextroselösung zur Injektion, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis verabreicht wurde.

Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1900/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Januar 2025

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Eine Packung enthält 1 Durchstechflasche
N 1

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

AstraZeneca GmbH
Friesenweg 26
22763 Hamburg
Tel.: +49 40 809034100
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt