

CDS24MAR21



banlanivimabe
etesevimabe

APRESENTAÇÕES

Banlanivimabe é apresentado na forma de solução injetável, em frasco-ampola de vidro transparente para uso único, contendo 700 mg de banlanivimabe em 20 mL (35 mg/mL). Cada embalagem contém 1 frasco-ampola com 20 mL.

Etesevimabe é apresentado na forma de solução injetável, em frasco-ampola de vidro transparente para uso único, contendo 700 mg de etesevimabe em 20 mL (35 mg/mL). Cada embalagem contém 1 frasco-ampola com 20 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

banlanivimabe

Cada 1 mL contém:

banlanivimabe 35 mg

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, cloreto de sódio, sacarose, polissorbato 80 e água para injetáveis.

etesevimabe

Cada 1 mL contém:

etesevimabe 35 mg

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, polissorbato 80 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Tratamento da Doença do Coronavírus 19 (COVID-19)

Banlanivimabe e etesevimabe, administrados juntos, são indicados para o tratamento de COVID-19 leve a moderada em pacientes adultos e pediátricos, com 12 anos ou mais e que pesem pelo menos 40 kg, e que estejam em alto risco de progredir para COVID-19 grave e/ou hospitalização.

Alto risco é definido como pacientes que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios:

- Tenham índice de massa corporal (IMC) ≥ 35
 - Tenham doença renal crônica
 - Tenham diabetes
 - Tenham doença imunossupressora
 - Estejam recebendo tratamento imunossupressor no momento
 - Possuam 65 anos de idade ou mais
 - Possuam 55 anos de idade ou mais E tenham:
 - Doença cardiovascular, OU
 - Hipertensão, OU
 - Doença pulmonar obstrutiva crônica ou outra doença respiratória crônica.
 - Possuam 12-17 anos de idade E tenham:
 - índice de massa corporal ≥ 85 percentis para sua idade e sexo com base nos gráficos de crescimento do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm, OU
 - Anemia falciforme, OU
 - Doença cardíaca adquirida ou congênita, OU
 - Transtorno de neurodesenvolvimento, por exemplo, paralisia cerebral, OU
 - Dependência relacionada a cuidado médico, por exemplo, traqueostomia, gastrostomia ou ventilação de pressão positiva (não relacionada a COVID-19), OU
 - Asma, hiper-reatividade de vias aéreas ou outra doença respiratória crônica que requer medicação diária para controle.
- Banlanivimabe e etesevimabe não devem ser usados em pacientes hospitalizados com doença respiratória grave por COVID-19.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados que corroboram esta autorização de uso emergencial se baseiam em análises de dados dos estudos clínicos Fase 2/3 BLAZE-1 (NCT04427501) e Fase 2 BLAZE-4 (NCT04634409). Ambos os estudos avaliam a segurança e eficácia de

banlanivimabe e etesevimabe juntos para o tratamento de pacientes com COVID-19 leve a moderada. O BLAZE-1 fornece dados de eficácia clínica de pacientes que receberam 2.800 mg de banlanivimabe e 2.800 mg de etesevimabe juntos. O BLAZE-4 fornece dados comparativos do desfecho virológico de pacientes que receberam 700 mg banlanivimabe e 1.400 mg etesevimabe (as doses autorizadas), pacientes que receberam 2.800 mg de banlanivimabe e 2.800 mg de etesevimabe, e placebo.

COVID-19 leve a moderada (BLAZE-1)

O BLAZE-1 é um estudo clínico em andamento randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que estuda banlanivimabe e etesevimabe administrados em conjunto para o tratamento de pacientes com COVID-19 leve a moderada (pacientes com sintomas de COVID-19 que não estejam hospitalizados). O BLAZE-1 recrutou pacientes adultos que não foram hospitalizados e apresentaram pelo menos um ou mais sintomas de COVID-19 de intensidade pelo menos leve. O tratamento foi iniciado no prazo de três dias após a obtenção da amostra clínica para a primeira determinação positiva da infecção viral por SARS-CoV-2.

Dados de Fase 2 do BLAZE-1

Na fase 2 do estudo, os pacientes foram tratados com uma única infusão de banlanivimabe 2.800 mg e etesevimabe 2.800 mg (N=112), banlanivimabe sozinho (em doses de 700 mg [N=101], 2.800 mg [N=107], ou 7.000 mg [N=101]) ou placebo (N=156). Os dados são de uma análise interina após todos os pacientes recrutados completarem pelo menos 29 dias de estudo.

No início do estudo, a idade mediana foi de 45 anos (com 12% dos pacientes com 65 anos ou mais); 55% dos pacientes eram do sexo feminino, 89% eram brancos, 43% eram hispânicos ou latinos e 6% eram negros ou afro-americanos; 42% dos pacientes foram considerados de alto risco (conforme definido na seção **INDICAÇÕES**). Os pacientes apresentavam COVID-19 leve (78%) a moderada (22%); a duração média dos sintomas foi de 5 dias; a carga viral média por limiar de ciclo (CT) foi de 24 no início do estudo. A demografia do início do estudo e as características da doença foram bem equilibradas entre os grupos de tratamento e placebo.

O desfecho primário pré-especificado neste estudo de Fase 2 foi a mudança na carga viral do início do estudo para o dia 11, em pacientes tratados com 2.800 mg de banlanivimabe e 2.800 mg de etesevimabe *versus* placebo. A maioria dos indivíduos, incluindo aqueles que recebem placebo, eliminou efetivamente o vírus até o dia 11 (Figura 1).

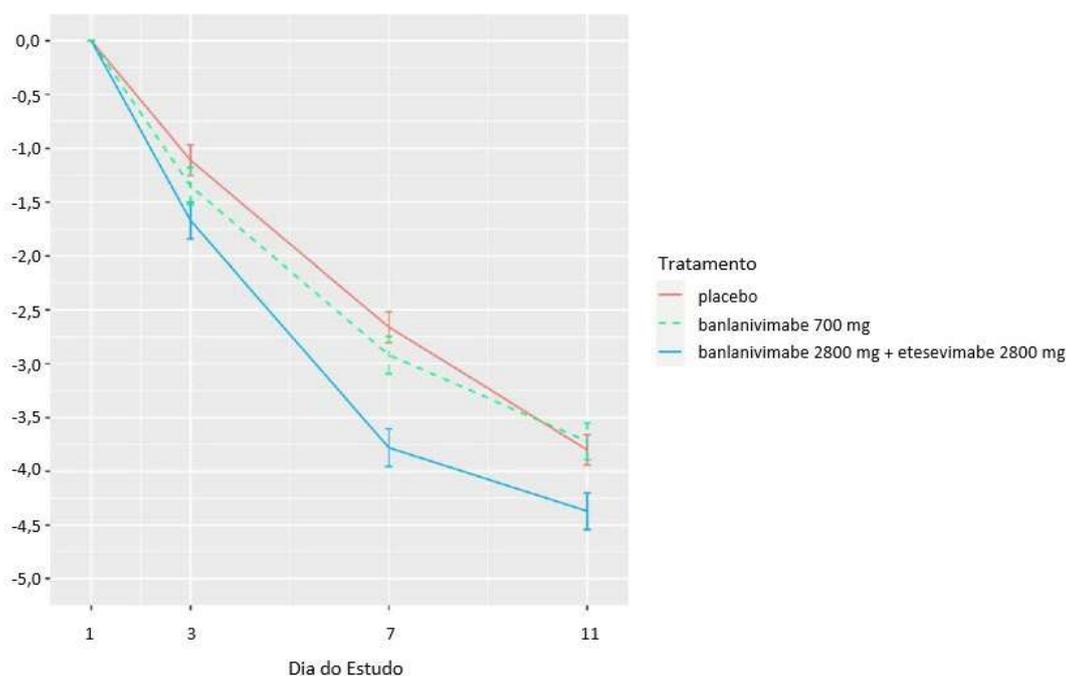


Figura 1: Mudança da Carga Viral de SARS-CoV-2 do início do estudo por visita, na parte Fase 2 do BLAZE-1

Embora a carga viral tenha sido usada para definir o desfecho primário neste estudo de Fase 2, a evidência mais importante de que banlanivimabe e etesevimabe podem ser eficazes veio do desfecho secundário predefinido de hospitalização ou visitas ao pronto atendimento relacionadas à COVID-19 no prazo de 28 dias após o tratamento. Uma proporção menor de pacientes tratados com banlanivimabe e etesevimabe progrediu para hospitalização ou visitas ao pronto atendimento relacionada à COVID-19 em comparação com pacientes tratados com placebo (Tabela 1). Nenhuma morte ocorreu em nenhum braço de tratamento.

Tabela 1: Proporção de pacientes com eventos de hospitalização ou visitas ao pronto atendimento dentro de 28 dias após o tratamento

Tratamento	N ^a	Eventos	Proporção de Pacientes %
Placebo	156	9	6%
banlanivimabe e etesevimabe ^b	112	1	1%
banlanivimabe ^c 700mg	101	1	1%

^a N = número de pacientes tratados em análise.

^b As doses de banlanivimabe e etesevimabe foram banlanivimabe 2.800 mg e etesevimabe 2.800 mg.

^c Os resultados de outras doses de banlanivimabe foram sugestivas de uma dose-resposta similar para este desfecho.

A redução absoluta do risco para os pacientes tratados com banlanivimabe e etesevimabe em comparação com o placebo é maior em indivíduos com maior risco de hospitalização de acordo com os critérios de alto risco (Tabela 2).

Tabela 2: Proporção de pacientes com eventos de hospitalização ou visitas ao pronto atendimento para pacientes com alto risco de hospitalização

Tratamento	N ^a	Eventos	Proporção de Pacientes %
Placebo	68	7	10%
banlanivimabe e etesevimabe ^b	38	1	3%
banlanivimabe ^c 700mg	46	1	2%

^a N = número de pacientes tratados em análise

^b As doses de banlanivimabe e etesevimabe foram banlanivimabe 2.800mg e etesevimabe 2.800mg.

^c Os resultados de outras doses de banlanivimabe foram sugestivas de uma dose-resposta similar para este desfecho.

O tempo médio para melhora do sintoma foi de 6 dias para pacientes tratados com banlanivimabe e etesevimabe, em comparação com 8 dias para pacientes tratados com placebo, conforme registro em um diário específico do estudo de sintomas diários. Os sintomas avaliados foram tosse, falta de ar, sensação febril, fadiga, dores no corpo, dor de garganta, calafrios e dor de cabeça. A melhora dos sintomas foi definida como sintomas apontados como moderado ou grave no início do estudo, sendo modificados para apontados como leve ou ausente, e sintomas apontados como leve ou ausente no início do estudo, sendo relatados como ausente.

Dados de Fase 3 do BLAZE-1

Na parte de Fase 3 do estudo BLAZE 1, os pacientes foram tratados com uma infusão única de banlanivimabe 2.800 mg e etesevimabe 2.800 mg (N=518) ou placebo (N=517). Todos os pacientes recrutados nesses braços de dose atenderam aos critérios de alto risco (conforme definido na seção **INDICAÇÕES**).

No início do estudo, a idade mediana foi de 56 anos (com 31% dos pacientes com 65 anos ou mais); 52% dos pacientes eram do sexo feminino, 87% eram brancos, 29% eram hispânicos ou latinos, e 8% eram negros ou afro-americanos. Os pacientes apresentavam COVID-19 leve (77%) a moderada (23%). A duração média dos sintomas foi de 4 dias; a carga viral média por limiar de ciclo (CT) foi de 24 no início do estudo. A demografia no início do estudo e as características da doença foram bem equilibradas entre os grupos de tratamento e placebo.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com hospitalização relacionada à COVID-19 (definida como ≥ 24 horas de atendimento agudo) ou óbito por qualquer causa até o dia 29. Os eventos ocorreram em 36 pacientes tratados com placebo (7%) em comparação com 11 eventos em pacientes tratados com banlanivimabe 2.800 mg e etesevimabe 2.800 mg juntos (2%) [$p < 0,001$], uma redução de 70%. Houve 10 óbitos em pacientes tratados com placebo e nenhum óbito em pacientes tratados com banlanivimabe 2.800 mg e etesevimabe 2.800 mg juntos ($p < 0,001$).

No dia 7, 29% dos pacientes tratados com placebo e 10% dos pacientes tratados com banlanivimabe 2.800 mg e etesevimabe 2.800 mg juntos, tinham carga viral persistentemente alta ($p < 0,000001$), que foi definida como uma carga viral de SARS-CoV-2 $> 5,27$.

Os desfechos secundários incluíram a mudança média na carga viral do início do estudo para os dias 3, 5 e 7 (Figura 2).

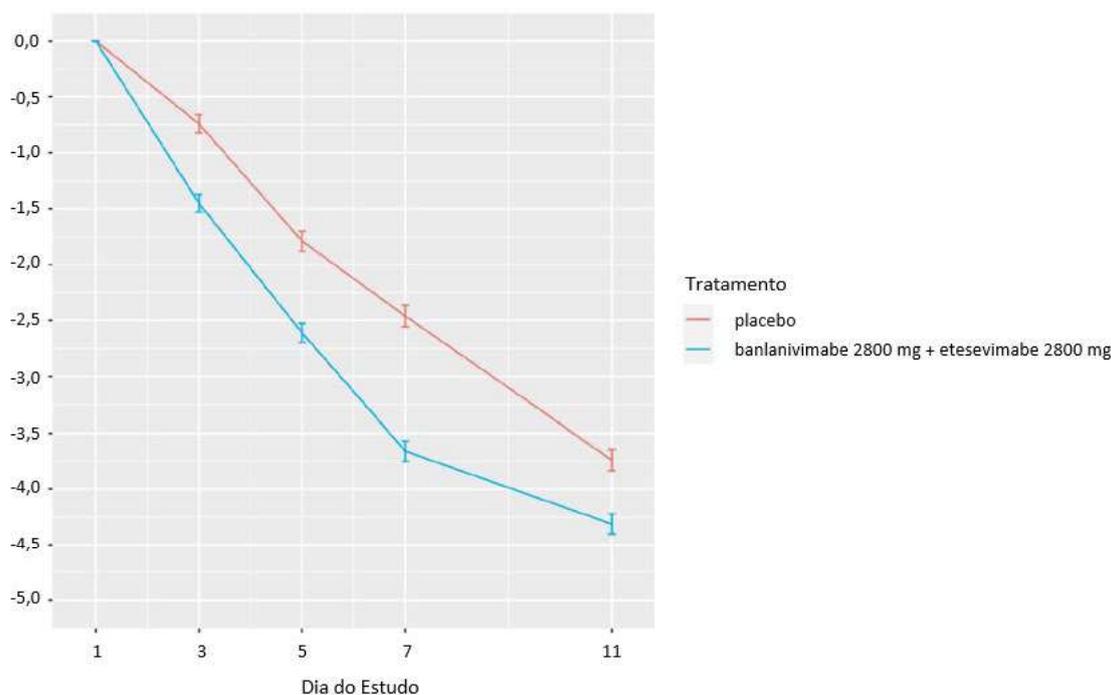


Figura 2: Mudança da Carga Viral de SARS-CoV-2 do início do estudo por visita, na parte Fase 3 do BLAZE-1

COVID-19 leve a moderada (BLAZE-4)

O BLAZE-4 é um estudo clínico de Fase 2, em andamento, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que estuda banlanivimabe e etesevimabe para o tratamento de pacientes com COVID-19 leve a moderada (pacientes com sintomas de COVID-19 que não estão hospitalizados). O BLAZE-4 recrutou adultos que não foram hospitalizados e tiveram pelo menos um ou mais sintomas de intensidade leve a moderada de COVID-19, e foram excluídos pacientes ≥ 65 anos ou com IMC ≥ 35 . O tratamento foi iniciado no prazo de 3 dias após a obtenção da amostra clínica para a primeira determinação positiva para infecção viral por SARS-CoV-2. Os pacientes foram tratados com uma infusão única de banlanivimabe 700 mg e etesevimabe 1.400 mg (N=158), banlanivimabe 2.800 mg e etesevimabe 2.800 mg (N=101), banlanivimabe sozinho com uma dose de 700 mg (N=103), ou placebo (N=153). Os resultados ainda não estão completos para os braços adicionais deste estudo.

No início do estudo, a idade mediana foi de 39 anos (com 1% dos pacientes com 65 anos ou mais); 50% dos pacientes eram do sexo feminino, 87% eram brancos, 29% eram hispânicos ou latinos, e 6% eram negros ou afro-americanos; 8% dos pacientes foram considerados de alto risco (conforme definido na seção **INDICAÇÕES**). Os indivíduos apresentavam COVID-19 leve (84%) a moderada (16%); a duração média dos sintomas foi de 4 dias; a carga viral média por limiar de ciclo (CT) foi de 25 no início do estudo. A demografia no início do estudo e características da doença foram bem equilibradas entre os grupos de tratamento e placebo.

O desfecho primário pré-especificado neste estudo Fase 2 foi a proporção de participantes com carga viral SARS-CoV-2 maior que 5,27 no dia 7 (+2 dias). As taxas eram de 31% (42/135) para placebo, 14% (21/147, $p < 0,001$ versus placebo) para banlanivimabe 700 mg e etesevimabe 1.400 mg juntos e 10% (10/99, $p < 0,001$ versus placebo) para banlanivimabe 2.800 mg e etesevimabe 2.800 mg juntos.

Os desfechos secundários incluem mudança média na carga viral do início do estudo para os dias 3, 5 e 7 (Figura 3).

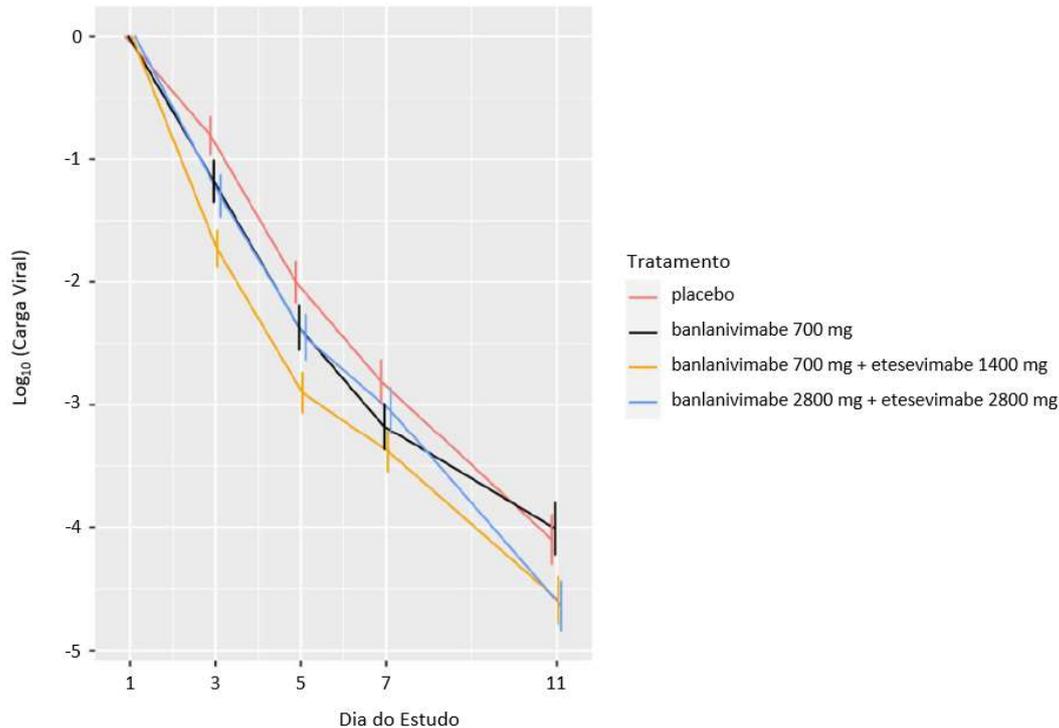


Figura 3: Mudança de Carga Viral de SARS-CoV-2 do início do estudo por visita, no Estudo Fase 2 BLAZE-4

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: banlanivimabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G-1 humana (variante IgG1) constituído por 2 cadeias leves polipeptídicas idênticas, compostas por 214 aminoácidos cada e 2 cadeias pesadas polipeptídicas idênticas, compostas por 455 aminoácidos produzidos por uma linhagem de células de ovário de hamster chinês (CHO).

Etesevimabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G-1 humana (variante IgG1) constituído por 2 cadeias leves polipeptídicas idênticas, compostas por 216 aminoácidos cada, e, 2 cadeias pesadas polipeptídicas idênticas, compostas por 449 aminoácidos produzidos por uma linhagem de células de ovário hamster chinês (CHO).

Mecanismo de ação: banlanivimabe e etesevimabe são anticorpos monoclonais (mAb) de IgG1 humana recombinante neutralizantes contra a proteína *spike* do SARS-CoV-2, que bloqueiam a ligação da proteína *spike* aos receptores humanos da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e, consequentemente, previnem a entrada viral subsequente nas células humanas e a replicação viral. Banlanivimabe e etesevimabe se ligam a epítomos diferentes, mas sobrepostos no domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína *spike*.

Atividade de neutralização *in vitro*: a potência *in vitro* de banlanivimabe para SARS-CoV-2 foi medida pela detecção da neutralização do vírus infeccioso em um modelo de dose-resposta usando cultura de células Vero E6. Banlanivimabe demonstrou inibir a replicação viral com um IC₅₀ estimado = 0,03 µg/mL e um IC₉₀ estimado = 0,09 µg/mL.

Etesevimabe é um mAb de IgG1_k humana recombinante neutralizante contra a proteína *spike* do SARS-CoV-2, com substituições de aminoácidos na região Fc (L234A, L235A) para reduzir a função efetora. O etesevimabe se liga a proteína *spike* com constante de dissociação KD = 6,45 nM e bloqueia a ligação da proteína *spike* ao receptor humano da ECA2 com um valor de IC₅₀ estimado = 0,32 nM (0,046 µg/mL).

Resistência antiviral: existe um risco potencial de falha do tratamento devido ao desenvolvimento de variantes virais que são resistentes a banlanivimabe e/ou etesevimabe. Banlanivimabe deve ser usado com etesevimabe. O uso dos dois anticorpos juntos é esperado reter a atividade contra variantes circulantes.

Estudos de resistência a anticorpo monoclonal *in vitro* identificaram seis substituições de aminoácidos em três posições (K417N, D420N e N460K/S/T/Y) no domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína *spike* que tem um fenótipo resistente a etesevimabe e seis substituições de aminoácidos em quatro posições (E484D/K/Q, F490S, Q493R e S494P) que tem um fenótipo resistente ao banlanivimabe, conforme determinado usando SARS-CoV-2 autêntico, neutralização de pseudovírus ou avaliação de ligação. Variantes resistentes não foram identificadas quando banlanivimabe e etesevimabe foram testados juntos usando as mesmas metodologias. Todas as variantes identificadas resistentes a banlanivimabe e etesevimabe mantiveram a suscetibilidade ao banlanivimabe e etesevimabe juntos, exceto para as substituições E484K, E484Q e Q493R, que resultaram em mudanças de suscetibilidade usando um ensaio de neutralização de pseudovírus.

O teste pseudoviral de variantes virais identificadas na vigilância global mostra que banlanivimabe e banlanivimabe e etesevimabe juntos retiveram a atividade contra pseudovírus com substituições na proteína *spike* encontradas na variante com origem no Reino Unido B.1.1.7. Pseudovírus que representam as linhagens virais de origem sul-africana B.1.351 e origem do Brasil P.1 mostraram reduções de susceptibilidade significativas para banlanivimabe e banlanivimabe com

etesevimabe, enquanto a origem da Califórnia B.1.427/B.1.429 e a origem de Nova York B.1.526 mostraram susceptibilidade significativamente reduzida ao banlanivimabe sozinho, mas ainda assim, foram neutralizados por banlanivimabe e etesevimabe juntos (conforme a Tabela 3). O teste pseudoviral de variantes virais identificadas na vigilância global mostra que etesevimabe ainda foi capaz de neutralizar pseudovírus com substituições na proteína *spike* encontradas na origem da Califórnia B.1.427/B.1.429, na origem de Nova York B.1.526 e na origem do Reino Unido B.1.1.7. Pseudovírus que representam as linhagens virais de origem sul-africana B.1.351 e origem do Brasil P.1 mostraram reduções significativas na neutralização de etesevimabe.

Tabela 3: Dados de neutralização de pseudovírus para substituições das variantes do SARS-CoV-2 com banlanivimabe e etesevimabe juntos (razão molar 1:2)

Linhagem com substituição na proteína <i>spike</i>	Principais substituições testadas ^a	Redução da suscetibilidade em vezes
B.1.1.7 (origem no Reino Unido)	N501Y	Nenhuma alteração ^b
B.1.351 (origem na África do Sul)	K417T + E484K + N501Y	>45 ^c
P.1 (origem no Brasil)	K417T + E484K + N501Y	>511 ^c
B.1.427/B.1.429 (origem na Califórnia)	L452R	7,4
B.1.526 (origem em Nova Iorque) ^d	E484K	17

^a Para variantes com mais de uma substituição preocupante, apenas aquela(s) com maior impacto na atividade é(são) listada(s).

^b Nenhuma alteração: suscetibilidade reduzida <5vezes

^c Nenhuma atividade observada na concentração mais alta testada. Banlanivimabe e etesevimabe juntos são pouco prováveis de serem ativos contra variantes desta linhagem.

^d Nem todos os isolados da linhagem de Nova Iorque possuem a substituição E484K (em fevereiro de 2021).

Variantes emergentes do tratamento com banlanivimabe e/ou etesevimabe foram observadas em todos os grupos de tratamento, incluindo placebo, embora a frequência de detecção tenha sido numericamente maior em braços de monoterapia com banlanivimabe em comparação com placebo. A frequência de variantes emergentes ao tratamento resistentes ao banlanivimabe e/ou etesevimabe foi menor no grupo de tratamento de etesevimabe e banlanivimabe juntos comparado ao grupo de tratamento de banlanivimabe em monoterapia. A relevância clínica destes resultados não é conhecida.

Atenuação da resposta imune: existe um risco teórico de que a administração de anticorpos possa atenuar a resposta imune endógena ao SARS-CoV-2 e tornar os pacientes mais suscetíveis à reinfeção.

Propriedades farmacodinâmicas

A relação entre a concentração de banlanivimabe e a redução da carga viral de SARS-CoV-2 foi avaliada em pacientes com infecção por COVID-19. A dinâmica viral do SARS-CoV-2 foi avaliada por meio de um ensaio de reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa (RT-PCR) de amostras de *swab* nasal faríngeo. A maior redução da carga viral foi observada em pacientes com carga viral elevada e aqueles que receberam banlanivimabe mais cedo durante o curso da doença (por exemplo, dentro de 10 dias após o início dos sintomas). As concentrações séricas de banlanivimabe acima de IC90 mostraram redução significativa na carga viral em pacientes e em modelos de primatas não humanos de COVID-19. Uma relação similar de exposição-resposta para eficácia de banlanivimabe e etesevimabe administrados juntos na faixa de dose de 700 mg de banlanivimabe e 1.400 mg de etesevimabe a 2.800 mg de banlanivimabe e 2.800 mg de etesevimabe. A farmacodinâmica de etesevimabe sozinho não foi avaliada.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: a concentração máxima (C_{máx}) média de banlanivimabe foi 196 µg/mL (90% IC: 102 a 378 µg/mL) após aproximadamente 1 hora de infusão IV de 700 mg. A concentração máxima (C_{máx}) média de etesevimabe foi 504 µg/mL (90% IC: 262 a 974 µg/mL) após aproximadamente 1 hora de infusão IV de 1.400 mg.

Distribuição: o volume de distribuição (V) médio de banlanivimabe após uma dose de 700 mg IV foi de 2,87 L e 2,71 L para os compartimentos central e periféricos, respectivamente. A variabilidade entre indivíduos foi de CV 23,2%.

O volume de distribuição (V) médio de etesevimabe após uma dose de 1.400 mg IV foi de 2,38 L e 1,98 L para os compartimentos central e periféricos, respectivamente. A variabilidade entre indivíduos foi de CV 27,8%.

Metabolismo: prevê-se que banlanivimabe e etesevimabe sejam degradados em pequenos peptídeos e aminoácidos componentes através das vias catabólicas, da mesma forma que anticorpos IgG endógenos.

Eliminação: o *clearance* (CL) após uma dose de 700 mg IV de banlanivimabe foi de 0,27 L/dia (variabilidade entre indivíduos de CV 22,3%) e a meia-vida de eliminação terminal aparente média foi de 17,46 dias (variabilidade entre indivíduos de CV 15,8%). Após uma única dose IV de 700 mg, banlanivimabe foi quantificável por pelo menos 8 semanas. A concentração média foi de 9,94 µg/mL (IC 90%: 4,05 a 21,5 µg/mL) na semana 8.

O *clearance* de etesevimabe (CL) após uma dose de 1.400 mg IV foi de 0,128 L/h (variabilidade entre indivíduos de CV 33,8%) e a meia-vida de eliminação terminal aparente média foi de 25,1 dias (variabilidade entre indivíduos de CV 29,2%). Após uma única dose IV de 1.400 mg, etesevimabe foi quantificável por pelo menos 29 dias.

Farmacocinética em populações especiais: os perfis farmacocinéticos de banlanivimabe e etesevimabe não foram afetados pela idade, sexo, raça, gravidade da doença ou inflamação com base em uma análise farmacocinética populacional. O peso corporal não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética de banlanivimabe em adultos com COVID-19 no intervalo de peso corporal de 38 kg a 198 kg. O peso corporal não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética de etesevimabe em adultos com COVID-19 no intervalo de peso corporal de 41 kg a 173 kg.

Não é esperada alteração da farmacocinética de banlanivimabe em pacientes com insuficiência renal e hepática. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Não há alteração na farmacocinética de banlanivimabe ou etesevimabe administrados isoladamente ou em conjunto, o que sugere que não há interação entre os dois anticorpos.

Pacientes pediátricos: A farmacocinética de etesevimabe e banlanivimabe em pacientes pediátricos não foi avaliada. Através de modelagem e simulação, é esperado que a posologia recomendada resulte em exposições plasmáticas comparáveis de banlanivimabe em pacientes pediátricos com 12 anos de idade ou mais que pesam pelo menos 40 kg, com as observadas em pacientes adultos.

CONTRAINDICAÇÕES

Banlanivimabe e etesevimabe são contraindicados em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida ao banlanivimabe e ao etesevimabe, ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade: reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, foram observadas com a administração de banlanivimabe com ou sem etesevimabe. Se sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa ocorrer, descontinue imediatamente a administração e inicie as medicações e/ou cuidados de suporte apropriado.

Reações relacionadas à infusão: reações relacionadas à infusão foram observadas com a administração de banlanivimabe com ou sem etesevimabe. Estas reações podem ser graves ou de ameaça à vida. Sinais e sintomas de reações relacionadas à infusão podem incluir: urticaria, prurido, rash, inchaço do rosto e desconforto ou dor no peito. Caso ocorra uma reação relacionada à infusão, considere reduzir a velocidade ou interromper a infusão e inicie as medicações e/ou cuidados de suporte apropriados.

Piora clínica após administração de banlanivimabe para tratamento da COVID-19: piora clínica da COVID-19 foi relatada após a administração de banlanivimabe em monoterapia para tratamento da COVID-19 e pode incluir sinais e sintomas de pirexia, hipóxia ou aumento na dificuldade de respirar, arritmia (por exemplo, fibrilação atrial, taquicardia sinusal e bradicardia), fadiga e alteração do nível de consciência. Alguns desses eventos requereram hospitalização. Não se sabe se esses eventos estavam relacionados com banlanivimabe.

Limitações do benefício e risco potencial para pacientes com COVID-19 grave: o tratamento de banlanivimabe e etesevimabe não foi estudado em pacientes hospitalizados devido à COVID-19. Anticorpos monoclonais, como banlanivimabe e etesevimabe, podem ser associados a piores resultados clínicos quando administrados em pacientes hospitalizados com COVID-19 que requerem alto fluxo de oxigênio ou ventilação mecânica. Logo, banlanivimabe e etesevimabe não estão autorizados para uso em pacientes:

- Hospitalizados devido à COVID-19, OU

- Que requerem terapia com oxigênio devido à COVID-19, OU

- Que requerem um aumento na taxa de fluxo de oxigênio basal devido à COVID-19 quando em oxigenoterapia crônica devido à comorbidade subjacente não relacionada à COVID-19.

Insuficiência renal: banlanivimabe e etesevimabe não são eliminados intactos na urina, portanto não se espera que a insuficiência renal afete a exposição a eles.

Insuficiência hepática: com base em análise farmacocinética populacional, não há diferença significativa na farmacocinética de banlanivimabe ou etesevimabe em pacientes com insuficiência hepática leve em comparação com pacientes com função hepática normal. Banlanivimabe e etesevimabe não foram estudados em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave.

Uso pediátrico: a segurança e eficácia de banlanivimabe e etesevimabe administrados juntos está sendo avaliada em pacientes adolescentes nos estudos clínicos em andamento. É esperado que a posologia recomendada em pacientes com 12 anos de idade ou mais, que pesem pelo menos 40 kg, resulte em uma exposição sérica comparável à observada em adultos, com base em uma abordagem de modelagem farmacocinética que considera o efeito de mudanças de peso corporal associados com a idade no *clearance* e volume de distribuição.

Uso geriátrico: dos 112 pacientes que receberam banlanivimabe e etesevimabe no estudo BLAZE-1, 12% possuíam 65 anos de idade ou mais, e 2% possuíam 75 anos de idade ou mais. Com base em análise farmacocinética populacional, não há diferença na farmacocinética de banlanivimabe ou etesevimabe em pacientes geriátricos comparado a pacientes mais jovens.

Efeitos na capacidade de dirigir e utilizar máquinas: não existem efeitos conhecidos de banlanivimabe e etesevimabe sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Toxicologia não-clínica: não foram realizados estudos em animais para testar banlanivimabe ou a combinação banlanivimabe e etesevimabe quanto ao potencial de carcinogenicidade, genotoxicidade ou comprometimento da fertilidade. Em ratos *Sprague Dawley*, não foram observados efeitos adversos com doses intravenosas de até 500 mg/kg de banlanivimabe. A patologia clínica sugeriu pequenos aumentos na contagem de neutrófilos com doses de 175 e 500 mg/kg. A administração subcutânea de banlanivimabe em ratos foi bem tolerada com reações relacionadas ao local de injeção leves e transitórias observadas. Em estudos de reatividade cruzada de tecido usando tecidos de adulto e feto humano, nenhuma ligação de preocupação clínica foi detectada para etesevimabe ou banlanivimabe. Em macacos *cynomolgus*, não foram observados efeitos adversos com doses intravenosas de etesevimabe até 205 mg/kg. A patologia clínica mostrou aumento de IgG sérico reversível não adverso em 75 e 205 mg/kg.

Uso durante a gravidez, amamentação e em pessoas com potencial reprodutivo (Categoria C): banlanivimabe, com ou sem etesevimabe, e etesevimabe não foram estudados em gestantes ou lactantes. Banlanivimabe e etesevimabe só devem ser usados na gravidez se o benefício potencial superar o risco potencial para mãe e para o feto. Em estudos de reatividade cruzada de tecido usando tecidos de adulto e feto humano, nenhuma ligação de preocupação clínica foi detectada para etesevimabe ou banlanivimabe

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhuma conhecida.

Banlanivimabe e etesevimabe são anticorpos monoclonais (mAb) e é esperado que sejam eliminados por degradação proteolítica em aminoácidos. Não é esperado que banlanivimabe e etesevimabe sejam eliminados intactos na urina, nem que tenham interações com medicamentos que sejam eliminados principalmente pela via renal ou que sejam metabolizados pelas enzimas do citocromo P450.

Nenhum estudo foi conduzido para investigar possível interação entre banlanivimabe e etesevimabe e plantas medicinais, álcool, nicotina, alimentos e exames laboratoriais e não laboratoriais.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os frascos de banlanivimabe e etesevimabe devem ser armazenados em um refrigerador entre 2°C e 8°C até o momento da utilização. O prazo de validade é de 12 meses quando os frascos são armazenados entre 2°C a 8°C.

Mantenha o frasco na caixa do produto para protegê-lo da luz. **NÃO CONGELAR** ou **AGITAR**.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Banlanivimabe e etesevimabe não possuem conservantes, portanto, a dose preparada (solução para infusão) deve ser administrada imediatamente. Se não for administrada imediatamente, armazenar a solução para infusão sob refrigeração (2°C a 8°C) por até 24 horas e a temperatura ambiente (20°C a 25°C) por até 7 horas, incluindo o tempo de duração da infusão e assumindo que a diluição tenha sido realizada por meio de técnicas assépticas aceitáveis.

Se refrigerada, permita que a solução para infusão equilibre com a temperatura ambiente antes da administração.

O tempo de armazenamento inclui a duração da infusão.

NÃO CONGELAR ou **AGITAR** a solução para infusão.

Após preparo, manter entre 2°C e 8°C por até 24 horas ou a temperatura ambiente (20°C a 25°C) por até 7 horas.

Banlanivimabe é uma solução injetável (estéril), livre de conservantes, transparente a opalescente e incolor a levemente amarela a marrom. Após a diluição e preparação, banlanivimabe é administrado como uma infusão intravenosa. A solução de banlanivimabe possui uma faixa de pH de 5,5-6,5.

Etesevimabe é uma solução injetável (estéril), livre de conservantes, transparente a opalescente e incolor a levemente amarela a levemente marrom. Após a diluição e preparação, etesevimabe é administrado como uma infusão intravenosa. A solução de etesevimabe possui uma faixa de pH de 5,5-6,5.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia: a dose de banlanivimabe e etesevimabe é:

- banlanivimabe 700 mg

- etesevimabe 1.400 mg.

Administre banlanivimabe e etesevimabe juntos, como uma solução de infusão intravenosa única, dentro de 3 dias do teste viral positivo para SARS-CoV-2 e dentro de 10 dias após o início dos sintomas.

Modo de usar: a solução para infusão de banlanivimabe e etesevimabe deve ser preparada e administrada por um profissional de saúde qualificado utilizando técnicas assépticas:

- Permita que banlanivimabe e etesevimabe atinjam temperatura ambiente antes da preparação.

- Inspeção o conteúdo dos frascos de banlanivimabe e etesevimabe visualmente quanto a material particulado e descolorações. Se material particulado ou descolorações forem identificados, descarte o frasco.

Para a administração diluído

- Transfira assepticamente 20 mL de banlanivimabe (um frasco de banlanivimabe) e 40 mL de etesevimabe (dois frascos de etesevimabe) para uma bolsa de infusão com não mais que 250 mL de solução injetável de cloreto de sódio 0,9%.
- Inverta gentilmente a bolsa, para misturar. Não agite.
- Administre a solução diluída a uma taxa de infusão máxima de 310 mL/h. Para pacientes que pesem menos que 50kg e que sejam administrados banlanivimabe e etesevimabe por meio de uma bolsa de infusão preenchida com 250 mL de solução injetável de cloreto de sódio 0,9%, a taxa de infusão máxima é de 266 mL/h, com tempo de infusão mínimo de 70 minutos.

Para a administração não-diluído

- Transfira assepticamente 20 mL de banlanivimabe (um frasco de banlanivimabe) e 40 mL de etesevimabe (dois frascos de etesevimabe) para uma bolsa de infusão vazia.
- Administre a solução não-diluída como uma infusão intravenosa a uma taxa de infusão máxima de 240 mL/h.

REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes efeitos adversos foram identificados:

Banlanivimabe e etesevimabe

As reações adversas ao medicamento identificadas com banlanivimabe administrado junto com etesevimabe estão listadas na Tabela 4.

Tabela 4: Reações adversas ao medicamento identificadas com banlanivimabe administrado junto com etesevimabe

Classe de Sistemas e Órgãos <i>Termo Preferido</i>	Muito Comum ≥10%	Comum ≥1% e <10%	Incomum ≥0,1% e <1%	Rara ≥0,01% e <0,1%	Muito Rara <0,01%
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração					
Reações no local da injeção		x			
Distúrbios do sistema imunitário					
Anafilaxia				x	

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigimEd, disponível no Portal da Anvisa.

SUPERDOSE

Doses até 7.000 mg de banlanivimabe (10 vezes a dose recomendada) ou 7.000 mg de etesevimabe (5 vezes a dose recomendada) foram administradas em estudos clínicos sem toxicidade dose-limitante. Em caso de superdosagem, inicie cuidados de suporte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

USO EMEREGENCIAL

Farm. Resp.: Márcia A. Preda – CRF-SP nº 19.189

banlanivimabe

Fabricado por:

Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA
ou
Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França
ou
Jubilant HollisterStier LLC – Spokane – EUA
ou
BSP Pharmaceuticals S.p.A – Latina Scalo – Itália

Embalado por:

Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA
ou
Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França
ou
Jubilant HollisterStier LLC – Spokane – EUA

etesevimabe

Fabricado por:

Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA

ou

Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França

Importado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica.

Ou

Uso sob prescrição médica – venda proibida ao comércio.

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em DD/MM/AAAA.