

sotrovimabe

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Sotrovimabe

sotrovimabe

APRESENTAÇÃO

Solução para diluição para infusão.

Sotrovimabe é apresentado em embalagem com 1 frasco-ampola de 8 mL contendo 500 mg de sotrovimabe (62,5 mg/mL).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS (COM PESO SUPERIOR A 40 KG)

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL da solução para diluição para infusão contém:

sotrovimabe.....62,5 mg

excipientes* q.s.p.....1 mL

*Excipientes: L-histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, levometionina, polissorbato 80 e água para injetáveis.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Sotrovimabe é indicado para o tratamento de COVID-19 leve a moderada em pacientes adultos e pediátricos com 12 anos ou mais e que pesem pelo menos 40kg, com resultado positivo de teste viral para SARS-CoV-2 e que estão em risco de progressão para COVID-19 grave (ver seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

As seguintes condições médicas e fatores podem colocar adultos e pacientes pediátricos (12 a 17 anos de idade que pesem pelo menos 40 kg) em alto risco de progressão para COVID-19 grave:

- Idade avançada (por exemplo ≥ 65 anos de idade)
- Obesidade ou excesso de peso (por exemplo, adultos com $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$, ou se 12 a 17 anos de idade, com $IMC \geq 85$ percentis para sua idade e sexo com base nas tabelas de crescimento do CDC (https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm)
- Gravidez
- Doença renal crônica
- Diabetes
- Doença imunossupressora ou tratamento imunossupressor
- Doença cardiovascular (incluindo doença cardíaca congênita) ou hipertensão
- Doenças pulmonares crônicas (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma [moderada a grave], doença pulmonar intersticial, fibrose cística e hipertensão pulmonar)
- Anemia falciforme
- Distúrbios do neurodesenvolvimento (por exemplo, paralisia cerebral) ou outras condições que conferem complexidade médica (por exemplo, síndromes genéticas ou metabólicas e anomalias congênitas graves)
- Ter uma dependência relacionada a cuidado médico (por exemplo, traqueostomia, gastrostomia ou ventilação com pressão positiva [não relacionado ao COVID 19]).

Sotrovimabe não é indicado para pacientes:

- que estão hospitalizados devido a COVID-19, OU
- que necessitam de oxigênio terapia devido a COVID-19, OU
- que necessitam de um aumento na taxa de fluxo de oxigênio basal devido ao COVID-19 (em pacientes em - oxigenoterapia crônica devido à comorbidade subjacente não relacionada ao COVID-19).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo 214367 (COMET-ICE) foi um estudo de fase II/III randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que avaliou **sotrovimabe** como tratamento para COVID-19 em pacientes não hospitalizados com alto risco de complicações médicas da doença. Os pacientes incluídos tinham 18 anos de idade, ou mais, com pelo menos uma das seguintes comorbidades: diabetes, obesidade ($IMC > 30$), doença renal crônica, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma moderada a grave, ou tinham 55 anos de idade, ou mais. O estudo incluiu pacientes sintomáticos com infecção por SARS-CoV-2, confirmada por testes laboratoriais locais e/ou testes realizados em pontos de atendimento. Pacientes com COVID-19 grave que requerem suplementação de oxigênio ou hospitalização foram excluídos do estudo. Os pacientes foram randomizados para receberem uma única infusão de 500 mg de **sotrovimabe** ($N = 528$) ou placebo ($N = 529$) durante 1 hora (população com intenção de tratamento [ITT] no dia 29).

Um total de 46% dos participantes randomizados era do sexo masculino. A idade mediana da população geral randomizada foi de 53 anos (intervalo: 17 a 96). Um total de 20% dos participantes tinha 65 anos de idade ou mais e 11% tinham mais de 70 anos de idade. A maioria dos participantes era da raça branca (87%); 8% eram negros ou afro-americanos e 4% eram asiáticos. A etnia da maioria dos participantes era hispânica ou latina (65%). 59% dos participantes receberam **sotrovimabe** ou placebo dentro de 3 dias do início dos sintomas de COVID-19 e 41% dentro de 4-5 dias. Os quatro fatores de risco pré-definidos ou comorbidades mais comuns foram obesidade (63%), 55 anos de idade ou mais (47%), diabetes que requer medicação (22%) e asma moderada a grave (17%). No geral, as características basais demográficas e da doença estavam bem equilibradas entre os grupos de tratamento.

O desfecho primário, a progressão de COVID-19 no dia 29, foi reduzido em 79% em comparação com o placebo (redução do risco relativo ajustado) em receptores de **sotrovimabe** ($p < 0,001$). As Tabelas 1 e 2 abaixo fornecem os resultados do desfecho primário e desfechos principais secundários do COMET-ICE.

Tabela 1: Resultados dos desfechos primário e secundários na população ITT no dia 29 (COMET-ICE)

sotrovimabe

	Sotrovimabe (500 mg, infusão IV) N= 528	Placebo N= 529
Desfecho primário		
Progressão de COVID-19 conforme definido por hospitalização por >24 horas para tratamento agudo de qualquer doença ou óbito por qualquer causa (dia 29)		
Proporção (n, %) ^a	6 (1%)	30 (6%)
Redução de risco relativo ajustado (IC 95%)	79% (50%, 91%)	
valor-p	<0,001	
Desfechos secundários		
Progressão de COVID-19 conforme definido pela visita ao pronto-socorro para tratamento de doença ou hospitalização para tratamento agudo de doença ou óbito por qualquer causa (dia 29)		
Proporção (n, %)	13 (2%)	39 (7%)
Redução de risco relativo ajustado (IC 95%)	66% (37%, 81%)	
valor-p	<0,001	
Progressão para desenvolver COVID-19 respiratória grave e/ou crítica (dia 29) ^b		
Proporção (n, %) ^c	7 (1%)	28 (5%)
Redução de risco relativo ajustado (IC 95%)	74% (41%, 88%)	
valor-p	<0,002	
Mortalidade por todas as causas (até o dia 29)		
Proporção (n, %)	0	2 (<1%)
Alteração média na pontuação total FLU-PRO Plus ^d (AUC até o Dia 7)		
n	412	399
Média (IC 95%)	-3,05 (-3,27, -2,83)	-1,98 (-2,20, -1,76)
Diferença (IC 95%)	-1,07 (-1,38, -0,76)	
valor-p	<0,001	

^a Nenhum participante necessitou de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) no grupo sotrovimabe versus 9 participantes no grupo placebo.

^b Progressão para desenvolver COVID-19 respiratória grave e/ou crítica, definida como a necessidade de oxigênio suplementar (cânulas nasais de baixo fluxo/máscara facial, oxigênio de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea [ECMO]).

^c Nenhum participante exigiu o uso de oxigênio de alto fluxo, máscara sem respirador ou ventilação mecânica no grupo sotrovimabe versus 14 participantes no grupo placebo.

^d FLU-PRO Plus: questionário Influenza adaptado para COVID-19 de resultados relatados por pacientes.

Tabela 2: Resumo da carga viral nasal de SARS-CoV-2 em log 10 cópias/mL no dia 8 na população de virologia

	Sotrovimabe (500 mg infusão IV)	Placebo
Visita basal (log 10 cópias/mL)		
n	369	385
Media (desvio padrão)	6,535 (1,6331)	6,645 (1,6632)
Dia 8 (log 10 cópias/mL)		
n ^a	316	323
Media dos Mínimos Quadrados (erro padrão)	3,968 (0,0593)	4,219 (0,0589)
Mudança no dia 8 desde a visita basal (log 10 cópias/mL)		
Media dos Mínimos Quadrados (erro padrão)	-2,610 (0,0593)	-2,358 (0,0589)
IC 95%	-2,726, -2,493	-2,474, -2,243
Diferença da Média dos Mínimos Quadrados (erro padrão)	-0,251 (0,0835)	
IC 95%	-0,415, -0,087	
valor-p	0,003	

^aNúmero de participantes com dados disponíveis no Dia 8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Classe terapêutica

Sotrovimabe pertence ao grupo farmacoterapêutico de soros imunes e imunoglobulinas: imunoglobulinas, imunoglobulinas específicas.

Código ATC: ainda não atribuído.

Mecanismo de ação

Sotrovimabe é um anticorpo monoclonal (mAb) de IgG1 humano com dupla ação que se liga a um epítopo altamente conservado no domínio de ligação do

sotrovimabe

receptor de proteína *spike* do vírus SARS-CoV-2 com alta afinidade (constante de dissociação $K_d = 0,21$ nM). O domínio Fc de **sotrovimabe** inclui substituições de aminoácidos M428L e N434S (modificação LS) que estende a meia-vida de eliminação de anticorpos, mas não afeta as funções efetoras mediadas por Fc de tipo selvagem em cultura de células.

Efeitos farmacodinâmicos

Imunogenicidade

Consistente com as propriedades potencialmente imunogênicas de proteínas e peptídeos terapêuticos, os pacientes podem desenvolver anticorpos contra **sotrovimabe** após o tratamento.

Atividade antiviral

Sotrovimabe neutralizou o vírus SARS-CoV-2 *in vitro* (EC50 100,1 ng/mL) e *in vivo* (≥ 5 mg/kg em hamsters infectados com SARS-CoV-2) e neutralizou de maneira eficaz o vírus pseudotipado contendo a proteína *spike* do SARS-CoV-2.

Sotrovimabe demonstrou a ativação de Fc γ R *in vitro* usando células de reporte Jurkat que expressam Fc γ RIIIa (alelos de baixa afinidade R131 e alta afinidade H131), Fc γ RIIIa (alelos de baixa afinidade F158 e alta afinidade V158) e Fc γ RIIb. **Sotrovimabe** demonstrou citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC) e fagocitose celular dependente de anticorpos (ADCP) em ensaios baseados em células.

Sotrovimabe demonstrou atividade *in vivo* em um modelo de hamster de infecção por SARS-CoV-2 usando **sotrovimabe**, bem como VIR-7831 do tipo selvagem (WT), um mAb que tem regiões variáveis idênticas ao **sotrovimabe**, mas sem a modificação LS (uma modificação de 2 aminoácidos da porção Fc da IgG1 conferindo extensão de meia-vida). A administração intraperitoneal de **sotrovimabe** ou VIR-7831-WT a ≥ 5 mg/kg antes da inoculação resultou em uma melhora significativa na perda de peso corporal em um modelo de hamster de infecção por SARS-CoV-2. **Sotrovimabe** e VIR-7831-WT diminuíram significativamente o RNA viral total nos pulmões a $\geq 0,5$ e ≥ 5 mg/kg, respectivamente, e nos níveis de vírus infectantes com base em medições de TCID50 a $\geq 0,5$ mg/kg. A proteção também foi observada em hamsters infectados com a variante B.1.351 com base em reduções significativas de vírus total e infeccioso no quarto dia pós-infecção em animais que receberam uma dose única intraperitoneal de 0,5, 2, 5 ou 15 mg/kg de **sotrovimabe** em comparação com animais do grupo controle tratados com isótipo de anticorpo.

Aumento Dependente de Anticorpos (ADE)

O risco de **sotrovimabe** mediar a captação e replicação viral por células imunes foi estudado em U937, em células dendríticas monocíticas humanas primárias e células mononucleares de sangue periférico. Este experimento não demonstrou infecção viral produtiva em células imunes expostas ao SARS-CoV-2 em concentrações de **sotrovimabe** de 1 a 1000 vezes o valor de EC50.

O potencial para ADE também foi avaliado em um modelo de hamster de SARS-CoV-2 usando **sotrovimabe** assim como o VIR-7831 do tipo selvagem (WT). Nenhuma evidência de piora da doença foi observada em qualquer dose avaliada, incluindo doses sub neutralizantes até 0,05 mg/kg. Além disso, foi realizado um estudo separado em hamster usando uma versão modificada do anticorpo parental S309 que interage com FcRs de hamster. Não houve evidência de ADE usando o anticorpo modificado em doses neutralizantes ou sub neutralizantes.

Resistência Antiviral

Existe um risco potencial de falha do tratamento devido ao desenvolvimento de variantes virais que são resistentes a **sotrovimabe**. Nenhum escape viral foi observado quando o vírus foi submetido a 10 passagens (34 dias) na presença de concentração fixa de anticorpos, mesmo na concentração mais baixa testada (~ 10 x EC50). Forçar o surgimento de variantes de resistência através de um método de seleção de concentração crescente identificou E340A como um mutante de resistência ao mAb (MARM) de **sotrovimabe**. Os profissionais de saúde devem considerar a prevalência de variantes do SARS-CoV-2 em sua área, onde houver dados disponíveis, ao considerar as opções de tratamento. Uma substituição de E340A emergiu na seleção de cultura de células de vírus resistentes e teve uma redução de > 100 vezes na atividade em um ensaio de partícula semelhante a vírus (VLP) pseudotipada.

Uma avaliação de VLP pseudotipada em cultura de células mostrou que os polimorfismos de sequência de epítopo K356T, P337H/L/R/T e E340A/K/G conferiram suscetibilidade reduzida a **sotrovimabe** com base no aumento observado no valor de EC50 mostrado entre parênteses: E340K (> 297), P337R (> 276), P337L (180), E340A (> 100), E340G (27), P337H (7,50), K356T (5,90) e P337T (5,438). A presença da variante D614G altamente prevalente, sozinha ou em associação, não alterou a neutralização do **sotrovimabe**. Avaliações de VLP pseudotipada *in vitro* indicam que **sotrovimabe** retém atividade contra as variantes da proteína *spike* do Reino Unido (Alpha B.1.1.7; alteração de 2,30 vezes no valor de EC50); África do Sul (Beta B.1.351; alteração de 0,60 vezes no valor de EC50); Brasil (Gamma P.1; alteração de 0,35 vezes no valor de EC50); Califórnia (Epsilon B.1.427 / B.1.429; alteração de 0,70 vezes no valor de EC50); Nova York (Iota B.1.526; alteração de 0,6 vezes no valor de EC50), Índia (Kappa B.1.617; alteração de 0,7 vezes no valor de EC50, Delta B.1.617.2; alteração de 1 vez no valor de EC50), Delta Plus (AY.1; alteração de 1,1 vezes no valor de EC50 e AY.2; alteração de 1,3 vezes no valor de EC50) e Peru (Lambda, C37; alteração de 1,5 vezes no valor de EC50). Os dados de micro neutralização do vírus SARS-CoV-2 da variante autêntica também indicam que **sotrovimabe** retém atividade contra as variantes do Reino Unido (alteração de 3 vezes no valor de EC50), África do Sul (alteração de 1,2 vezes no valor de EC50) e Brasil (alteração de 1,6 vezes no valor de EC50 valor).

Tabela 3 SARS-CoV-2 da variante autêntica e Dados de neutralização de VLP pseudotipadas para substituições de variante de SARS-CoV-2 com sotrovimabe

Linhagem com substituição de proteína <i>spike</i>	Linhagem com substituição de proteína <i>spike</i> ^a	Dobro de redução na suscetibilidade (VLP pseudotipada)	Dobro de redução na suscetibilidade (Vírus Autêntico)
B.1.1.7 (Origem Reino Unido)	N501Y	Sem mudança ^b	Sem mudança ^b
B.1.351 (Origem África do Sul)	K417N + E484K + N501Y	Sem mudança ^b	Sem mudança ^b
P.1 (Origem Brasil)	K417T + E484K + N501Y	Sem mudança ^b	Sem mudança ^b
B.1.427/B.1.429 (Origem Califórnia)	L452R	Sem mudança ^b	nd ^d
B.1.526 (Origem Nova York) ^c	E484K	Sem mudança ^b	nd ^d
B.1.617 (Origem Índia)	L452R + E484Q	Sem mudança ^b	nd ^d

sotrovimabe

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

b Sem mudança: <5- redução de vezes na suscetibilidade

c Nem todos os isolados da linhagem de Nova York abrigam a substituição E484K (em fevereiro de 2021).

d Não determinado

No estudo clínico COMET-ICE, variantes de epítopo pós-basal foram detectadas em 20 participantes no grupo **sotrovimabe** (A344V [6,2%]; R346G [5,2%]; K356R [7,5%]; E340A [99,0%]; E340V [73,1%]; P337L/E340K [49,4%/54,8%]; 2 pacientes com S359G [12,2% e 8,3%]; 5 pacientes com E340K [8,0%-99,9%]; 7 pacientes com C361T [5,0%-15,7%]). Das variantes detectadas na visita basal e pós-basal em qualquer um dos braços de tratamento, L335F, L335S, P337L, G339C, E340A, E340K, A344V, R346I, R346G, K356N, K356R, R357I, I358V e S359G foram avaliadas fenotípicamente usando um sistema de VLP pseudotipada. **Sotrovimabe** retém atividade contra L335F (alteração de 0,8 vezes no valor de EC50), L335S (alteração de 0,9 vezes no valor de EC50), G339C (alteração de 1,2 vezes no valor de EC50), A344V (alteração de 1,1 vezes no valor de EC50), R346I (alteração de 1,7 vezes no valor de EC50), R346G (alteração de 0,9 vezes no valor de EC50), K356N (alteração de 1,1 vezes no valor de EC50), K356R (alteração de 0,8 vezes no valor de EC50), R357I (alteração de 1 vez no valor de EC50), I358V (alteração de 0,7 vezes no valor de EC50) e S359G (alteração de 0,8 vezes no valor de EC50). P337L, E340A e E340K conferem suscetibilidade reduzida a sotrovimabe (alteração > 180 vezes, >100 vezes e >297 vezes no valor de EC50, respectivamente). O impacto clínico dessas variantes ainda não é conhecido.

Farmacocinética

O perfil farmacocinético de **sotrovimabe** é consistente com uma IgG de meia-vida prolongada. A média geométrica das concentrações séricas máximas ($C_{\text{máx}}$) depois de 1 hora de infusão intravenosa foi de 117,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ($N = 290$, $CV\% 46,5$) e a concentração média geométrica no Dia 29 foi de 24,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ($N = 372$, $CV\% 42,4$) para todos os sujeitos com amostras disponíveis no Dia 29.

Absorção

Nenhum estudo de absorção foi realizado.

Distribuição

Com base na análise não compartmental, o volume médio de distribuição de **sotrovimabe** em estado estacionário foi de 8,1 L.

Metabolismo

Sotrovimabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humano projetado, degradado por enzimas proteolíticas que são amplamente distribuídas no corpo e não se restringem ao tecido hepático.

Eliminação

Com base em uma análise não compartmental, a média de *clearance* sistêmico (CL) foi de 125 ml/dia com meia-vida terminal mediana de aproximadamente 49 dias.

Carcinogênese/mutagênese

Não foram realizados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade com **sotrovimabe**.

Toxicidade Reprodutiva

Não foram realizados estudos não clínicos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento com **sotrovimabe**.

Populações especiais de pacientes

Com base nas análises farmacocinéticas da população, a farmacocinética do **sotrovimabe** não foi afetada pela idade ou sexo. O peso corporal e IMC foram covariáveis significativas.

Dados sobre a farmacocinética de **sotrovimabe** em populações especiais (idosos e menores de 18 anos) são limitados.

Crianças

A farmacocinética de **sotrovimabe** em crianças com idade inferior a 18 anos não foi avaliada. Entretanto, espera-se que o regime de dosagem recomendado em pacientes com 12 anos de idade ou mais pesando pelo menos 40 kg resulte em exposições séricas de **sotrovimabe** comparáveis às observadas em adultos, com base em uma abordagem de escala alométrica que levou em consideração o efeito das mudanças de peso corporal associadas à idade na depuração e no volume de distribuição.

Idosos

Com base nas análises farmacocinéticas da população, não houve diferença na farmacocinética do **sotrovimabe** em pacientes idosos quando comparados com pacientes mais jovens.

Insuficiência renal

Sotrovimabe, como outras imunoglobulinas, é muito grande para ser excretado via renal, portanto, não é esperado que a insuficiência renal tenha qualquer efeito na eliminação de **sotrovimabe**.

Além disso, com base nas análises farmacocinéticas da população, não houve diferença na farmacocinética do **sotrovimabe** em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave (depuração da creatinina <30 ml/min / 1,73m²).

Insuficiência hepática

Sotrovimabe é degradado por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas, não restritas ao tecido hepático, portanto, é pouco provável que as alterações na função hepática tenham qualquer efeito na eliminação de **sotrovimabe**. Além disso, com base nas análises farmacocinéticas da população, não há diferença na farmacocinética do **sotrovimabe** em pacientes com aumento leve a moderado na alanina aminotransferase (1,25 a <5 x LSN).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não possui contraindicações.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia e reações relacionadas à infusão

Foram observadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, com a administração de **sotrovimabe**. Se ocorrerem sinais e sintomas de reação de hipersensibilidade ou anafilaxia clinicamente significativa, interrompa imediatamente a administração e inicie os medicamentos apropriados e/ou cuidados

sotrovimabe

de suporte.

Reações relacionadas à infusão, ocorrendo durante a infusão e até 24 horas após a infusão, foram observadas com a administração de **sotrovimabe**. Estas reações podem ser graves ou fatais.

Os sinais e sintomas de reações relacionadas à infusão podem incluir: febre, dificuldade para respirar, redução da saturação de oxigênio, calafrios, fadiga, arritmia (por exemplo, fibrilação atrial, taquicardia sinusal, bradicardia), dor ou desconforto no peito, fraqueza, estado mental alterado, náuseas, cefaleia, broncoespasmo, hipotensão, hipertensão, angioedema, irritação da garganta, erupção cutânea incluindo urticária, prurido, mialgia, reações vaso-vagais (por exemplo, pré-síncope, síncope), tontura e sudorese.

Considere desacelerar ou interromper a infusão e administrar medicamentos apropriados e/ou cuidados de suporte se ocorrer uma reação relacionada à infusão. Reações de hipersensibilidade que ocorrem em mais de 24 horas após a infusão também foram relatadas com o uso de anticorpos monoclonais contra SARS-CoV-2 sob uso emergencial.

Gravidez e lactação

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de **sotrovimabe** na fertilidade humana masculina ou feminina. Os efeitos sobre a fertilidade masculina e feminina não foram avaliados em estudos com animais.

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre os efeitos de **sotrovimabe** na gravidez humana. Os efeitos no desenvolvimento embriofetal não foram avaliados em estudos em animais. Em um ensaio de ligação com reatividade cruzada usando uma matriz de proteína enriquecida para proteínas embriofetais humanas, nenhuma ligação fora do alvo foi detectada. Como **sotrovimabe** é uma imunoglobulina G (IgG) humana projetada, tem o potencial de transferência placentária da mãe para o feto em desenvolvimento. O benefício potencial do tratamento ou risco de transferência placentária de **sotrovimabe** para o feto em desenvolvimento não é conhecido.

Sotrovimabe deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício esperado para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

Categoria C de risco na gravidez.

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

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Lactação

Não existem dados suficientes sobre a presença de **sotrovimabe** no leite humano. Não existem dados em animais lactantes. Deve-se decidir pela descontinuação da amamentação ou abstenção da terapia com **sotrovimabe**, considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há estudos para investigar o efeito de **sotrovimabe** na capacidade de realizar tarefas que requerem julgamento e habilidades motoras ou cognitivas. Conforme a farmacologia de **sotrovimabe** não seria previsto um efeito prejudicial sobre essas atividades.

O estado clínico do paciente e o perfil de eventos adversos de **sotrovimabe** devem ser levados em consideração ao avaliar a capacidade do paciente de realizar tarefas que requerem julgamento e habilidades motoras ou cognitivas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com **sotrovimabe**.

Sotrovimabe não é excretado pela via renal ou metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 (CYP); portanto, as interações com medicações concomitantes que são excretadas pela via renal ou que são substratos, indutores ou inibidores das enzimas CYP são pouco prováveis..

Em estudos que avaliaram a farmacodinâmica *in vitro* com remdesivir ou banlanivimabe, **sotrovimabe** mostrou efeito virológico aditivo e nenhum efeito antagonista com qualquer um desses agentes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Armazene a 2 °C a 8 °C na embalagem original. Proteger da luz. Não congelar.

O prazo de validade do medicamento é de 18 meses, a contar da data de fabricação.

Embalagens abertas

A solução diluída de **sotrovimabe** deve ser usada imediatamente.

Se a administração imediata não for possível, a solução diluída pode ser armazenada por até 4 horas em temperatura até 25 °C ou refrigerada por até 24 horas (2 °C a 8 °C) do momento da diluição até o final da administração..

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

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

Aspectos físicos/características organolépticas

Sotrovimabe é uma solução límpida, incolor ou amarela a marrom fornecido em frasco-ampola de uso único sem conservante.

Sotrovimabe é apresentado como um concentrado para solução para infusão, em um frasco-ampola de vidro do tipo I com uma rolha de borracha e lacre de alumínio destacável.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

sotrovimabe

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso e manuseio

Sotrovimabe é administrado como infusão única intravenosa (IV) durante 30 minutos.

Sotrovimabe deve ser diluído antes da administração e não deve ser administrado como bolus intravenoso.

Sotrovimabe só pode ser administrado em instalações de saúde nas quais os pacientes possam ser monitorados durante e após a administração de **sotrovimabe** (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Os pacientes devem ser monitorados clinicamente durante a infusão e observados por pelo menos 1 hora após a conclusão da infusão.

Sotrovimabe só pode ser administrado em locais em que os profissionais de saúde tenham acesso imediato a medicamentos para tratar uma reação grave à infusão, como anafilaxia, e rápido acesso a solicitação de serviço emergencial em saúde.

Sotrovimabe concentrado para solução para infusão não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados nessa seção.

Sotrovimabe concentrado para solução para infusão deve ser preparado por um profissional de saúde qualificado, utilizando técnica asséptica.

Preparação para diluição

1. Retire um frasco-ampola de **sotrovimabe** da refrigeração (2°C a 8°C). Deixe o frasco-ampola atingir a temperatura ambiente, proteja da luz, por aproximadamente 15 minutos.
2. Inspecione visualmente o frasco-ampola para garantir que está livre de partículas e que não há danos visíveis ao frasco-ampola. Se um frasco-ampola for identificado como inutilizável, descarte e reinicie a preparação com um novo frasco-ampola.
3. Gire suavemente o frasco-ampola várias vezes antes de usar sem criar bolhas de ar. **Não balance ou agite vigorosamente o frasco-ampola.**

Instruções de diluição para infusão intravenosa

1. Retire 8 mL de uma bolsa de infusão contendo 50 mL ou 100 mL de solução injetável de 9 mg/mL de cloreto de sódio (0,9%) ou dextrose injetável 5%.
2. Retire 8 mL do frasco-ampola de **sotrovimabe**.
3. Injete 8 mL de **sotrovimabe** na bolsa de infusão através do septo.
4. Elimine qualquer porção não utilizada deixada no frasco-ampola uma vez que o produto não contém conservante. O frasco-ampola é de uso único e só deve ser usado para 1 (um) paciente.
5. Antes da infusão, balance suavemente a bolsa de infusão para frente e para trás de 3 a 5 vezes. Não inverta a bolsa de infusão. Evite formar bolhas de ar.

A solução diluída de **sotrovimabe** deve ser usada imediatamente. Se a administração imediata não for possível, a solução diluída pode ser armazenada por até 4 horas em temperatura até 25 °C ou refrigerada por até 24 horas (2 °C a 8 °C) do momento da diluição até o final da administração.

Instruções de administração

1. Conecte um conjunto de infusão à bolsa de infusão usando um tubo de calibre padrão. A solução de administração intravenosa é recomendada para ser administrada com um filtro em linha de 0,2 µm.
2. Prepare o conjunto de infusão.
3. Administre como uma infusão IV durante 30 minutos em temperatura ambiente.

Descarte

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

POSOLOGIA

Adultos e crianças com 12 anos ou mais e pesando no mínimo 40 kg

O regime recomendado é uma dose única de 500 mg administrada por infusão intravenosa.

Crianças

A segurança e eficácia de **sotrovimabe** não foram estabelecidas em crianças com menos de 12 anos de idade ou com peso inferior a 40 kg (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Idosos

Nenhum ajuste de dose é requerido para pacientes com 65 anos ou mais (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Comprometimento renal

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Comprometimento hepático

Nenhum ajuste de dose é esperado ser necessário em pacientes com insuficiência hepática (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

A segurança de **sotrovimabe** foi avaliada em um estudo randomizado controlado por placebo em 1049 pacientes não hospitalizados com COVID-19 (COMET-ICE) (ver seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Tabela 4 Reações Adversas (sotrovimabe versus placebo)

Termo	Sotrovimabe	Placebo
Pneumonia por Covid-19	4 (<1%)	14 (3%)
Dor de cabeça	3 (<1%)	9 (2%)
Pneumonia	0	7 (2%)
Desidratação	0	5 (1%)
Dispneia	2 (<1%)	5 (1%)
Náusea	4 (<1%)	5 (1%)
Diarreia	6 (1%)	3 (<1%)

As reações adversas são listadas abaixo na Tabela 3, seguindo o sistema de classificação de classe de órgãos do MeDRA e por frequência. As frequências são definidas como:

Reações muito comuns (>1/10)

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

Tabela 5 Reações Adversas

Sistema De Classe de Órgãos	Frequência	Reação Adversa
Doenças do Sistema Imunológico	Comum	Reações de hipersensibilidade

Reações de Hipersensibilidade

No estudo COMET-ICE foram reportadas reações de hipersensibilidade de grau 1 (leve) ou grau 2 (moderado) em 9 pacientes no grupo que recebeu **sotrovimabe** e em 5 pacientes no grupo placebo. Nenhuma das reações em nenhum dos grupos levou à pausa ou interrupção das infusões.

Dados pós comercialização

Não há dados relevantes disponíveis.

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.

10. SUPERDOSE

Não há experiência clínica com a superdosagem de **sotrovimabe**.

Não há tratamento específico para uma superdosagem de **sotrovimabe**. Se ocorrer superdosagem, o paciente deve receber tratamento de suporte com monitoramento apropriado, conforme necessário.

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

USO EMERGENCIAL.

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.0107.XXXX

Farm. Resp.: Monique Lellis de Freitas

CRF-RJ Nº 11.641

Fabricado por: : GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, 90 (loc. San Pólo), 43056 Torrile (PR) – Itália

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

OU

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO



L1712_sotrovimabe_sol_dil_infus_GDS07

sotrovimabe

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Sotrovimabe

sotrovimabe

APRESENTAÇÃO

Solução para diluição para infusão.

Sotrovimabe é apresentado em embalagem com 1 frasco-ampola de 8 mL contendo 500 mg de **sotrovimabe** (62,5 mg/mL).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS (COM PESO SUPERIOR A 40 KG)

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL da solução para diluição para infusão contém:

sotrovimabe.....62,5 mg

excipientes* q.s.p.....1 mL

*Excipientes: L-histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, levometionina, polissorbato 80 e água para injetáveis.

II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento contém a substância ativa **sotrovimabe**, um anticorpo monoclonal, um tipo de proteína projetada para reconhecer um alvo específico no vírus SARS-CoV-2, o vírus que causa COVID-19.

Sotrovimabe é usado para tratar a COVID-19 leve a moderada em pacientes adultos e pediátricos, com 12 anos ou mais e que pesem pelo menos 40kg, com resultado positivo de teste viral de SARS-CoV-2 e que estão em risco de progredir para COVID-19 grave.

As seguintes condições médicas e fatores podem colocar adultos e pacientes pediátricos (12 a 17 anos de idade que pesem pelo menos 40 kg) em alto risco de progressão para COVID-19 grave:

- Idade avançada (por exemplo ≥ 65 anos de idade)
- Obesidade ou excesso de peso (por exemplo, adultos com $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$, ou 12 a 17 anos de idade, têm $IMC \geq 85$ percentis para sua idade e sexo com base nas tabelas de crescimento do CDC (https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm))
- Gravidez
- Doença renal crônica
- Diabetes
- Doença imunossupressora ou tratamento imunossupressor
- Doença cardiovascular (incluindo doença cardíaca congênita) ou hipertensão
- Doenças pulmonares crônicas (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma [moderada a grave], doença pulmonar intersticial, fibrose cística e hipertensão pulmonar)
- Anemia falciforme
- Distúrbios do neurodesenvolvimento (por exemplo, paralisia cerebral) ou outras condições que conferem complexidade médica (por exemplo, síndromes genéticas ou metabólicas e anomalias congênitas graves)
- Ter uma dependência relacionada a cuidado médico (por exemplo, traqueostomia, gastrostomia ou ventilação com pressão positiva [não relacionado ao COVID 19]).

Sotrovimabe não é indicado para pacientes:

- que estão hospitalizados devido a COVID-19, OU
- que necessitam de oxigenoterapia devido a COVID-19, OU
- que necessitam de um aumento na taxa de fluxo de oxigênio basal devido ao COVID-19 (pacientes em oxigenoterapia crônica devido à comorbidade subjacente não relacionada ao COVID-19).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Sotrovimabe impede que o vírus se fixe nas células e impede que o vírus se multiplique no corpo. Isso pode ajudar seu corpo a superar a infecção e evitar que você fique gravemente doente.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O medicamento **sotrovimabe** não possui contraindicação.

sotrovimabe

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Reações alérgicas

Sotrovimabe pode causar reações alérgicas.

Se durante ou após a infusão ocorrer algum um desses sintomas, informar imediatamente o profissional de saúde: febre, dificuldade para respirar, redução da saturação de oxigênio, calafrios, fadiga, arritmia (por exemplo, fibrilação atrial, taquicardia sinusal, bradicardia), dor ou desconforto no peito, fraqueza, estado mental alterado, náuseas, cefaleia, broncoespasmo, hipotensão, hipertensão, angioedema, irritação da garganta, erupção cutânea incluindo urticária, prurido, mialgia, reações vasovagais (por exemplo, pré-síncope, síncope), tontura e sudorese.

Crianças

Sotrovimabe não é indicado para crianças menores de 12 anos de idade ou que pesam menos que 40 kg.

Gravidez e lactação

Se você está **grávida**, ou **pensa que pode estar**, ou se está planejando **engravidar**, **converse com seu médico** para decidir se você deve receber **sotrovimabe**. O seu **médico** considerará os benefícios para você e o risco para o seu bebê da administração de **sotrovimabe** durante a gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Não se sabe se os ingredientes de **sotrovimabe** podem passar para o leite materno. **Se você está amamentando, você deve verificar com seu médico** antes de receber **sotrovimabe**.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos para investigar o efeito de **sotrovimabe** sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Conforme o modo de ação do medicamento **sotrovimabe**, não se espera um efeito negativo na realização dessas atividades.

Interações medicamentosas

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver fazendo uso de outros medicamentos, se recentemente administrou algum ou se começou a administrar novos. Isso inclui medicamentos que podem ser comprados sem receita.

Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

Os profissionais de saúde que cuidam de você são responsáveis por armazenar este medicamento e descartar qualquer produto não utilizado corretamente.

Armazene a 2 °C a 8 °C na embalagem original. Proteger da luz. Não congelar.

Mantenha fora da visão e do alcance das crianças.

Não use **sotrovimabe** após a data de validade.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

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

Aspectos físicos/características organolépticas

Sotrovimabe é um líquido límpido, incolor ou amarelo a marrom, fornecido em um único frasco-ampola de vidro com uma rolha de borracha e lacre de alumínio destacável. Cada embalagem contém um frasco-ampola.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

sotrovimabe

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso

Sotrovimabe é um concentrado para solução para infusão que deve ser preparada por um profissional de saúde qualificado, utilizando técnica asséptica.

Preparação para diluição

1. Retire um frasco-ampola de sotrovimabe da refrigeração (2°C a 8°C). Deixe o frasco-ampola atingir a temperatura ambiente, proteja da luz, por aproximadamente 15 minutos.
2. Inspecione visualmente o frasco-ampola para garantir que está livre de partículas e que não há danos visíveis ao frasco-ampola.

Se um frasco-ampola for identificado como inutilizável, descarte e reinicie a preparação com um novo frasco-ampola.

3. Gire suavemente o frasco-ampola várias vezes antes de usar sem criar bolhas de ar. Não balance ou agite vigorosamente o frasco-ampola.

Instruções de diluição para infusão intravenosa

1. Retire 8 mL de uma bolsa de infusão contendo 50 mL ou 100 mL de solução injetável de 9 mg/mL de cloreto de sódio (0,9%) ou dextrose injetável 5%.
2. Retire 8 mL do frasco-ampola de sotrovimabe.
3. Injete 8 mL de sotrovimabe na bolsa de infusão através do septo.
4. Elimine qualquer porção não utilizada deixada no frasco-ampola uma vez que o produto não contém conservante. O frasco-ampola é de uso único e só deve ser usado para 1 (um) paciente.
5. Antes da infusão, balance suavemente a bolsa de infusão para frente e para trás de 3 a 5 vezes. Não inverta a bolsa de infusão. Evite formar bolhas de ar.

A solução diluída de **sotrovimabe** deve ser usada imediatamente. Se a administração imediata não for possível, a solução diluída pode ser armazenada por até 4 horas em temperatura até 25 °C ou refrigerada por até 24 horas (2 °C a 8 °C) do momento da diluição até finalizar a administração.

Instruções de administração

1. Conecte um conjunto de infusão à bolsa de infusão usando um tubo de calibre padrão. A solução de administração intravenosa é recomendada para ser administrada com um filtro em linha de 0,2 µm.
2. Prepare o conjunto de infusão.
3. Administre como uma infusão IV durante 30 minutos em temperatura ambiente.

Descarte

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Posologia

A dose recomendada para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e peso mínimo de 40 kg é uma dose de 500 mg de **sotrovimabe**. É administrado por injeção na veia (via intravenosa) por um médico ou enfermeiro. Leva 30 minutos para administrar a dose completa do medicamento.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos colaterais, embora nem todas as pessoas os tenham.

Reações alérgicas

As reações alérgicas relacionadas ao uso de **sotrovimabe** são comuns, afetando até 1 em cada 10 pessoas.

Estas reações podem ser graves (por exemplo, anafilaxia). Se você tiver algum dos seguintes sintomas após receber **sotrovimabe** **procure o seu médico imediatamente:**

- erupção na pele (urticária) ou vermelhidão;
- inchaço, às vezes da face ou boca (angioedema);
- ficar com respiração muito ofegante, tosse ou dificuldade em respirar;

sotrovimabe

- sensação repentina de fraqueza ou tontura (pode levar à perda de consciência ou quedas). **Informe o seu médico ou farmacêutico** se notar quaisquer outros efeitos colaterais não listados nesta bula.

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, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento se possível. Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

USO EMERGENCIAL.

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.0107.XXXX

Farm. Resp.: Monique Lellis de Freitas

CRF-RJ Nº 11.641

Fabricado por: : GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, 90 (loc. San Pólo), 43056 Torrile (PR) – Itália

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

OU

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO



L1712_sotrovimabe_sol_dil_infus_GDS07