

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Xevudy 500 mg concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de sotrovimab em 8 ml (62,5 mg/ml).

Sotrovimab é um anticorpo monoclonal (IgG1, *kappa*) produzido por tecnologia de ADN recombinante em células de ovário de hamster chinês (CHO).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)

Solução transparente, incolor ou amarela a castanha, sem partículas visíveis, com um pH de aproximadamente 6 e osmolalidade de aproximadamente 290 mOsm/kg.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Xevudy é indicado para o tratamento de adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e pesando, pelo menos, 40 kg) com doença por coronavírus 2019 (COVID-19) que não necessitam de suplemento de oxigénio e que apresentam um risco acrescido de progredirem para COVID-19 grave (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

Xevudy deve ser administrado em unidades de saúde em que os doentes podem ser monitorizados durante e, pelo menos, uma hora após a administração (ver secção 4.4).

Recomenda-se que Xevudy seja administrado no prazo de 5 dias após o início dos sintomas de COVID-19 (ver secção 5.1).

#### Posologia

*Adultos e adolescentes (a partir dos 12 anos e 40 kg de peso corporal)*

A dose recomendada é uma perfusão intravenosa única de 500 mg administrada após diluição (ver secções 4.4 e 6.6).

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Xevudy em crianças com idade inferior a 12 anos de idade ou peso inferior a 40 kg não foram ainda estabelecidas (ver secção 5.2). Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Para administração por via intravenosa.

Este medicamento deve ser diluído antes da administração.

Depois de diluído, recomenda-se a administração da solução durante 30 minutos com um filtro em linha de 0,2- $\mu$ m.

Xevudy não pode ser administrado como uma injeção intravenosa direta ou em bólus.

Para instruções acerca da diluição do medicamento, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

#### Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, com a administração de sotrovimab (ver secção 4.8). Se ocorrerem sinais ou sintomas de uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa ou anafilaxia, a administração deve ser imediatamente interrompida e devem ser administrados medicação e/ou tratamento de suporte adequados.

#### Reações relacionadas com a perfusão

Foram observadas reações relacionadas com a perfusão (RRP) com a administração intravenosa de anticorpos monoclonais (ver secção 4.8). Estas reações podem ser graves ou potencialmente fatais. Caso ocorra uma RRP, a perfusão pode ser suspensa, desacelerada ou interrompida.

#### Resistência antiviral

Desconhece-se a relevância clínica da redução observada na neutralização *in vitro* contra a Omicron BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA3, BA.4 e BA.5 (ver secção 5.1).

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Interações farmacocinéticas

Não foram realizados estudos de interação. O sotrovimab não é excretado a nível renal nem metabolizado pelas enzimas do citocromo (CYP) P450; por isso, as interações com medicamentos que são excretados a nível renal ou que são substratos, indutores ou inibidores das enzimas CYP são improváveis.

#### Interações farmacodinâmicas

Estudos farmacodinâmicos *in vitro* não mostraram antagonismo entre sotrovimab e remdesivir ou bamlanivimab.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de sotrovimab em mulheres grávidas. Os estudos em animais não foram avaliados no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Num ensaio de ligação de reatividade cruzada utilizando um conjunto de proteínas enriquecidas para proteínas embriofetais humanas, não foi detetada nenhuma ligação fora do alvo. Uma vez que sotrovimab é uma imunoglobulina humana G (IgG), tem o potencial de transferência placentária da mãe para o feto em desenvolvimento. O potencial benefício do tratamento ou o risco de transferência placentária de sotrovimab para o feto em desenvolvimento é desconhecido.

O sotrovimab deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício esperado para a mãe justificar o potencial risco para o feto.

#### Amamentação

Desconhece-se se sotrovimab é excretado no leite humano ou absorvido sistemicamente após a ingestão. A administração de sotrovimab durante a amamentação pode ser considerada quando clinicamente indicada.

#### Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de sotrovimab na fertilidade humana masculina ou feminina. Os efeitos na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados nos estudos em animais.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Xevudy sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

A segurança da dose de 500 mg de sotrovimab foi avaliada num estudo aleatorizado controlado por placebo em 1049 doentes não hospitalizados com COVID-19 (COMET-ICE) (ver secção 5.1). As reações adversas mais frequentes foram reações de hipersensibilidade (2%) e reações relacionadas com a perfusão (1%). A reação adversa mais grave foi anafilaxia (0,05%).

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas da Tabela 1 estão listadas por classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ).

#### **Tabela 1: Lista tabelada de reações adversas**

| <b>Classes de sistemas de órgãos</b>                                | <b>Reação adversa</b>                                    | <b>Frequência</b>   |
|---|--|---------------------|
| Doenças do sistema imunitário                                       | Reações de hipersensibilidade <sup>a</sup><br>Anafilaxia | Frequentes<br>Raros |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino                    | Dispneia   | Pouco frequentes    |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | Reações relacionadas com a perfusão                      | Frequentes          |

<sup>a</sup> Tais como erupção cutânea e broncoespasmo. Também pode observar-se prurido como uma manifestação de reações de hipersensibilidade.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Reações relacionadas com a perfusão*

As RRP podem ser graves ou potencialmente fatais (ver secção 4.4). Os sinais e sintomas de RRP podem incluir febre, dificuldade em respirar, saturação de oxigénio reduzida, arrepios, náuseas, arritmia (por ex., fibrilação auricular), taquicardia, bradicardia, dor ou desconforto torácico, fraqueza, estado mental alterado, cefaleia, broncoespasmo, hipotensão, hipertensão, angioedema, irritação da garganta, erupção incluindo urticária, prurido, mialgia, tonturas, fadiga e diaforese.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Não existe tratamento específico para uma sobredosagem de sotrovimab. Se ocorrer sobredosagem, o doente deverá receber tratamento de suporte com monitorização adequada, conforme necessário.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Anticorpos monoclonais antivirais, código ATC: J06BD05

#### Mecanismo de ação

O sotrovimab é um anticorpo monoclonal (mAb) IgG1 humano que se liga a um epítipo altamente conservado no domínio de ligação ao recetor da proteína *spike* do SARS-CoV-2.

#### Atividade antiviral

O sotrovimab neutralizou o vírus SARS-CoV-2 de tipo selvagem *in vitro* com metade da concentração efetiva máxima (EC<sub>50</sub>) de 100,1 ng/ml.

**Tabela 2: Dados de neutralização do sotrovimab para as variantes do SARS-CoV-2**

| <b>Variante do SARS-CoV-2</b> | <b>Redução da suscetibilidade <sup>a</sup></b> |
|-------------------------------|--|
|-------------------------------|--|

| <b>Linhagem</b> | <b>Nomenclatura OMS</b> | <b>Vírus Pseudotipado</b> | <b>Vírus Autêntico</b> |
|-----------------|-------------------------|---------------------------|------------------------|
| B.1.1.7         | Alpha                   | Sem alteração             | Sem alteração          |
| B.1.351         | Beta                    | Sem alteração             | Sem alteração          |
| P.1             | Gamma                   | Sem alteração             | Sem alteração          |
| B.1.617.2       | Delta                   | Sem alteração             | Sem alteração          |
| AY.1 e AY.2     | Delta [+K417N]          | Sem alteração             | Não testado            |
| AY.4.2          | Delta [+]               | Sem alteração             | Não testado            |
| B.1.427/B.1.429 | Epsilon                 | Sem alteração             | Não testado            |
| B.1.526         | Iota                    | Sem alteração             | Não testado            |
| B.1.617.1       | Kappa                   | Sem alteração             | Sem alteração          |
| C.37            | Lambda                  | Sem alteração             | Não testado            |
| B.1.621         | Mu                      | Sem alteração             | Não testado            |
| B.1.1.529/BA.1  | Omicron                 | Sem alteração             | Sem alteração          |
| BA.1.1          | Omicron                 | Sem alteração             | Sem alteração          |
| BA.2            | Omicron                 | 16                        | 15,7                   |
| BA.2.12.1       | Omicron                 | 16,6                      | 25,1                   |
| BA.2.75         | Omicron                 | 8,3                       | Não testado            |
| BA.3            | Omicron                 | 7,3                       | Não testado            |
| BA.4            | Omicron                 | 21,3                      | 48,4                   |
| BA.5            | Omicron                 | 22,6                      | 21,6                   |
| XD              | Nenhuma <sup>b</sup>    | Não testado               | Sem alteração          |

<sup>a</sup> Com base na alteração no valor de EC<sub>50</sub> em comparação com o tipo selvagem. Sem alteração: alteração ≤5 vezes no valor de EC<sub>50</sub> em comparação com o tipo selvagem.

<sup>b</sup> A variante não foi denominada pela OMS.

### Resistência antiviral

*Estudos de cultura celular:* Não foi observado nenhuma reativação viral quando o vírus foi passado por 10 passagens (34 dias) na presença de concentração fixa de anticorpo na concentração mais baixa testada (~10x EC<sub>50</sub>). 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 sotrovimab (MARM). Uma substituição do E340A surgiu numa seleção de cultura celular de vírus resistente e teve uma redução de > 100 vezes na atividade num ensaio de partículas tipo vírus (VLP) pseudotipado.

As avaliações de VLP pseudotipado em cultura celular foram realizadas utilizando as proteínas *spike* de Wuhan-Hu-1, Omicron BA.1 e Omicron BA.2. Os polimorfismos da sequência do epítipo K356T, P337H/K/L/R/T, E340A/K/G/I/Q/V, T345P e L441N na proteína *spike* de Wuhan-Hu-1 conferiram suscetibilidade reduzida ao sotrovimab com base no aumento observado no valor de EC<sub>50</sub> (mostrado entre parênteses): P337K (>304), E340K (>297), T345P (225), E340V (>200), P337R (>192), P337L (>192), E340I (>190), E340A (>100), L441N (72), E340Q (>50), E340G (18,21), P337T (10,62), K356T (5,90) e P337H (5,13). As seguintes substituições do epítipo conferiram suscetibilidade reduzida ao sotrovimab com base no aumento observado no valor de EC<sub>50</sub> (demonstrado entre parênteses): P337H (>631), K356T (>631), P337S (>609), E340D (>609) e V341F (5,89) na proteína *spike* da variante Omicron BA.1 e P337H (>117), P337S (>117), P337T (>117), E340D (>117), E340G (>117), K356T (>117) e K440D (5,13) na proteína *spike* da variante Omicron BA.2.

*Estudos clínicos:* Foram observados no COMET-ICE vírus SARS-CoV-2 com substituições de linha de base e emergentes do tratamento nas posições de aminoácidos associadas a suscetibilidade reduzida ao sotrovimab *in vitro* (Tabela 3). Dos 32 doentes tratados com sotrovimab com uma substituição detetada nas posições 337 e/ou 340 dos aminoácidos em qualquer avaliação inicial ou após avaliação inicial, apenas 1 atingiu o objetivo primário de progressão de hospitalização por >24 horas para monitorização aguda de qualquer doença ou morte por qualquer causa ao Dia 29. Este doente tinha a variante E340K detetada após avaliação inicial e foi infetado pela variante Epsilon do SARS-CoV-2.

**Tabela 3. Substituições de linha de base e emergentes do tratamento detetadas em doentes tratados com sotrovimab nas posições de aminoácidos associadas a suscetibilidade reduzida ao sotrovimab**

| Estudo Clínico | Linha de base <sup>a</sup> |                    | Emergentes do tratamento <sup>b</sup> |                    |
|----------------|----------------------------|--------------------|---------------------------------------|--------------------|
|                | Substituições              | Frequência % (n/N) | Substituições                         | Frequência % (n/N) |
| COMET-ICE      | P337H, E340A               | 1,3% (4/307)       | P337L/R, E340A/K/V                    | 14,1% (24/170)     |

<sup>a</sup> n = número de doentes tratados com sotrovimab com uma substituição de linha de base detetada nas posições 337 ou 340 de aminoácidos *spike*; N = número total de doentes tratados com sotrovimab com resultados de sequência de linha de base.

<sup>b</sup> n = número de doentes tratados com sotrovimab com substituições emergentes do tratamento detetadas nas posições 337 ou 340 de aminoácidos *spike*; N = número total de doentes tratados com sotrovimab com resultados emparelhados de sequência de linha de base e após avaliação inicial.

#### Eficácia clínica

O estudo 214367 (COMET-ICE) foi um estudo de fase II/III, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo que avaliou sotrovimab como tratamento para a COVID-19 em doentes adultos não hospitalizados, não vacinados que não necessitavam de qualquer forma de suplementação de oxigénio aquando da entrada no estudo. O estudo incluiu doentes com sintomas durante  $\leq 5$  dias e infeção por SARS-CoV-2 confirmada por laboratório e foi conduzido quando o tipo selvagem Wuhan-Hu-1 era predominante, com as variantes Alpha e Epsilon como as mais frequentes. Os doentes elegíveis tinham, pelo menos, 1 das seguintes: diabetes, obesidade (IMC > 30), doença renal crónica, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crónica, ou asma moderada a grave, ou tinham 55 ou mais anos.

Os doentes foram aleatorizados para uma perfusão única de 500 mg de sotrovimab (N=528) ou placebo (N=529) durante 1 hora. Na população com Intenção de Tratar (ITT) ao Dia 29, 46% eram do sexo masculino e a idade média era 53 anos (intervalo: 17-96), com 20% com 65 anos ou mais e 11% acima dos 70 anos. O tratamento foi administrado no espaço de 3 dias desde o início dos sintomas da COVID-19 em 59% e 41% foram tratados no espaço de 4-5 dias. Os quatro fatores de risco ou comorbilidades pré-definidos mais frequentes foram obesidade (63%), 55 ou mais anos de idade (47%), diabetes com necessidade de medicação (22%) e asma moderada a grave (17%).

A redução do risco relativo ajustado em hospitalização ou morte ao Dia 29 na população ITT foi de 79% (IC 95%: 50%, 91%). A diferença foi impulsionada pelas taxas de hospitalização, sem mortes no braço de sotrovimab e com duas mortes no braço do placebo até ao Dia 29. Nenhum doente no braço de sotrovimab necessitou de oxigénio de alto fluxo ou ventilação mecânica até ao Dia 29, contra 14 no braço do placebo.

**Tabela 4: Resultados dos objetivos de eficácia primário e secundário na população ITT (COMET-ICE)**

|  | Sotrovimab<br>(500 mg perfusão<br>intravenosa)<br>N=528 | Placebo<br><br>N=529 |
|--|---|----------------------|
| <b>Objetivo de eficácia primário</b>   |   |                      |
| <b>Progressão da COVID-19 conforme definida por hospitalização durante &gt;24 horas para tratamento agudo de qualquer doença ou morte por qualquer causa (dia 29)</b>  |   |                      |
| Proporção (n, %) <sup>a</sup>  | 6 (1%)  | 30 (6%)              |
| Redução do risco relativo ajustado (IC 95%)  | 79%<br>(50%, 91%)                                       |                      |
| Valor de P   | < 0,001   |                      |
| <b>Objetivo de eficácia secundário</b>   |   |                      |
| <b>Progressão para desenvolver COVID-19 respiratória grave e/ou crítica (dia 29) <sup>b</sup></b>  |   |                      |
| Proporção (n, %)   | 7 (1%)  | 28 (5%)              |
| Redução do risco relativo ajustado (IC 95%)  | 74%<br>(41%, 88%)                                       |                      |
| Valor de P   | 0,002   |                      |
| <sup>a</sup> Nenhum participante necessitou de internamento em unidade de cuidados intensivos (UCI) no braço de sotrovimab contra 9 participantes no braço do placebo.<br><sup>b</sup> Progressão para desenvolver COVID-19 respiratória grave e/ou crítica definida como o requisito para oxigénio suplementar (cânulas nasais/máscara facial de baixo fluxo, oxigénio de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorporeal [ECMO]). |   |                      |

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Xevudy em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Com base nas análises não compartimentais, após uma perfusão intravenosa de 1 hora de 500 mg, a  $C_{max}$  média geométrica foi de 165 µg/ml (N = 360, CVb% 36,2), e a concentração média geométrica ao Dia 29 foi de 40,3 µg/ml (N = 469, CVb% 39,7).

### Distribuição

Com base na análise não compartimental, o volume de distribuição médio em estado estacionário foi de 7 l.

### Biotransformação

O sotrovimab é degradado por enzimas proteolíticas que são amplamente distribuídas no organismo.

### Eliminação

Com base na análise não compartimental, a depuração sistémica (CL) média foi de 90,3 ml/dia, com uma semivida terminal média de aproximadamente 56,5 dias.

### Populações especiais



### *Doentes idosos*

Com base em análises farmacocinéticas populacionais, não houve diferença na farmacocinética de sotrovimab nos doentes idosos.

### *Compromisso renal*

O sotrovimab é demasiado grande para ser excretado por via renal, assim, não é expectável que o compromisso renal tenha algum efeito na eliminação. Além disso, com base na análise farmacocinética populacional não houve diferença na farmacocinética de sotrovimab em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

### *Compromisso hepático*

O sotrovimab é degradado por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas, não limitadas ao tecido hepático, por isso, não é expectável que as alterações na função hepática tenham algum efeito na eliminação. Além disso, com base na análise farmacocinética populacional não houve diferença na farmacocinética de sotrovimab em doentes com elevações da alanina aminotransferase ligeiras a moderadas (1,25 a < 5 x ULN).

### *População pediátrica*

A farmacocinética de sotrovimab não foi avaliada em doentes com idade inferior a 18 anos. Prevê-se que a dose recomendada para adolescentes desde os 12 anos de idade e a partir de 40 kg de peso corporal resulte em concentrações séricas de sotrovimab semelhantes às dos adultos, com base numa abordagem de escala alométrica que teve em consideração o efeito das alterações de peso corporal associadas à idade na depuração e no volume de distribuição.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

### Carcinogénese/mutagénese

Não foram realizados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade com sotrovimab.

### Toxicidade reprodutiva

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

### Toxicidade e farmacologia animal

Não foi identificada toxicidade com sotrovimab num estudo toxicológico de perfusão intravenosa de dose repetida durante duas semanas em macacos cinomolgo com período de recuperação de 105 dias em doses até 500 mg/kg, ao nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) e na máxima dose testada. Os valores de  $C_{max}$  e exposição total AUC [soma da  $AUC_{0-168h}$  após a Dose 1 e da  $AUC_{0-final}$  após a Dose 2 (Dia 8)] no NOAEL de 500 mg/kg foram 13500  $\mu\text{g/ml}$  e 216000  $\text{dia}\cdot\mu\text{g/ml}$ , respetivamente.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Histidina  
Monocloridrato de histidina  
Sacarose  
Polissorbato 80  
Metionina  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frasco para injetáveis fechado

2 anos.

#### Solução para perfusão diluída

A solução diluída destina-se a ser utilizada imediatamente. Se, após diluição, a administração imediata não for possível, a solução diluída pode ser conservada a temperatura ambiente (até 25°C) até 6 horas ou refrigerada (2°C - 8°C) até 24 horas desde o momento da diluição até ao fim da administração.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis de utilização única de vidro borossilicato tipo I transparente de 10 ml, com uma rolha de elastómero clorobutilo cinzenta laminada com fluoropolímero, selada com uma cápsula *flip-off* em alumínio

Apresentação: 1 frasco para injetáveis.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

O tratamento deve ser preparado por um profissional de saúde qualificado utilizando técnica asséptica.

#### Preparação para diluição

1. Retirar um frasco para injetáveis de sotrovimab do frigorífico (2°C - 8°C). Deixar que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente, protegido da luz, durante aproximadamente 15 minutos.
2. Inspeccionar visualmente o frasco para injetáveis para garantir que está livre de partículas e que não existem danos visíveis no frasco para injetáveis. Se o frasco para injetáveis for identificado como inutilizável, rejeitar e reiniciar a preparação com um frasco para injetáveis novo.
3. Fazer movimentos circulares suaves com o frasco para injetáveis várias vezes antes de utilizar sem criar bolhas de ar. Não sacudir ou agitar vigorosamente o frasco para injetáveis.

#### Instruções de diluição

1. Retirar e rejeitar 8 ml de um saco para perfusão contendo 50 ml ou 100 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou glucose 5% injetável.
2. Retirar 8 ml do frasco para injetáveis de sotrovimab.
3. Injetar os 8 ml de sotrovimab no saco para perfusão através do septo.
4. Rejeitar qualquer porção não utilizada remanescente no frasco para injetáveis. O frasco para injetáveis é de utilização única e deve ser utilizado em apenas um doente.
5. Antes da perfusão, abanar suavemente o saco para perfusão para a frente e para trás 3 a 5 vezes. Não inverter o saco para perfusão. Evitar a formação de bolhas de ar.

## Eliminação

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

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1562/001

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 17 dezembro 2021

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

Ou

Samsung Biologics Co., Ltd.,  
300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu  
Incheon 21987,  
República da Coreia

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da recepção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM DO FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xevudy 500 mg concentrado para solução para perfusão  
sotrovimab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de sotrovimab em 8 ml (62,5 mg/ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também: histidina, monoclórato de histidina, sacarose, polissorbato 80, metionina, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração por via intravenosa após diluição  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Pressionar aqui para abrir.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**Conservar no frigorífico.**  
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1562/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Xevudy 500 mg concentrado estéril  
sotrovimab  
IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Via IV

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Xevudy 500 mg concentrado para solução para perfusão sotrovimab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de receber este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Xevudy e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Xevudy
3. Como é administrado Xevudy
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xevudy
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Xevudy e para que é utilizado**

Xevudy contém a substância ativa sotrovimab. Sotrovimab é um *anticorpo monoclonal*, um tipo de proteína designada para reconhecer um alvo específico no vírus SARS-CoV-2, o vírus que causa a COVID-19.

Xevudy é utilizado para tratar a COVID-19 em adultos e adolescentes (desde os 12 anos e pesando, pelo menos, 40 kg). Tem como alvo a proteína *spike* que o vírus utiliza para se ligar às células, bloqueando a entrada do vírus na célula e a sua capacidade para criar novos vírus. Ao impedir que o vírus se multiplique no corpo, Xevudy pode ajudar o seu corpo a ultrapassar a infeção e evitar que fique gravemente doente.

#### **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Xevudy**

##### **Não pode receber Xevudy**

- se tem alergia ao sotrovimab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Fale com o seu médico se acha que isto se aplica a si.

##### **Advertências e precauções**

##### **Reações alérgicas**

Xevudy pode causar reações alérgicas.

→ Ver “Reações alérgicas” na Secção 4.

##### **Reações relacionadas com a perfusão**

Xevudy pode causar reações relacionadas com a perfusão.

→ Ver “Reações relacionadas com a perfusão” na Secção 4.

##### **Crianças e adolescentes**

Xevudy não deve ser administrado a crianças e adolescentes com idade inferior a 12 anos ou peso inferior a 40 kg.

### **Outros medicamentos e Xevudy**

**Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar**, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

Se está **grávida**, se **pensa estar grávida** ou **planeia** engravidar, **consulte o seu médico** antes de receber Xevudy. O seu médico dir-lhe-á se os benefícios do tratamento com Xevudy são superiores a quaisquer riscos potenciais para si e para o seu bebé.

**Não se sabe** se os componentes de Xevudy podem passar para o leite materno. **Se está a amamentar, deve consultar o seu médico** antes de receber Xevudy.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é expectável que Xevudy tenha algum efeito na sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

## **3. Como é administrado Xevudy**

A **dose recomendada** para adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e pesando, pelo menos, 40 kg) é de:

- 500 mg (um frasco para injetáveis)

O medicamento será transformado numa solução e administrado gota-a-gota (*perfusão*) numa veia por um médico ou enfermeiro. São necessários 30 minutos para lhe administrar a dose completa do medicamento. Será monitorizado durante e por, pelo menos, 1 hora após a administração do seu tratamento.

As “Instruções para profissionais de saúde” em baixo fornecem detalhes para o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sobre a preparação e a administração da perfusão de Xevudy.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Reações alérgicas**

As reações alérgicas a Xevudy são **frequentes**, afetando até 1 em 10 pessoas.

Raramente, estas reações alérgicas podem ser graves (*anafilaxia*), afetando até 1 em 1 000 pessoas (**raras**). Se tiver algum dos seguintes sintomas após receber Xevudy, pode estar a ter uma reação alérgica e deve **procurar ajuda médica imediatamente**:

- erupção na pele, semelhante a erupção provocada por urtiga (*urticária*) ou vermelhidão
- comichão
- inchaço, por vezes da face ou boca (*angioedema*)
- ficar muito sibilante, com tosse ou dificuldade em respirar
- sensação repentina de fraqueza ou atordoamento (pode levar a perda de consciência ou quedas).

### **Reações relacionadas com a perfusão**

As reações do tipo alérgico quando recebe uma perfusão são **frequentes**, afetando até 1 em 10 pessoas. Geralmente, estas desenvolvem-se no espaço de minutos ou horas, mas podem desenvolver-

se até 24 horas após o tratamento ou mais tarde. Os sintomas possíveis são apresentados em baixo. Se tiver algum dos seguintes sintomas após receber Xevudy, pode estar a ter uma reação relacionada com a perfusão e deve **procurar ajuda médica imediatamente**:

- afrontamentos
- arrepios
- febre
- dificuldade em respirar
- batimento cardíaco rápido
- queda da pressão arterial

### **Outros efeitos indesejáveis**

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Falta de ar (*dispneia*).

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Xevudy**

Os profissionais de saúde que tratam de si são responsáveis pela conservação desde medicamento e pela eliminação correta de qualquer produto não utilizado.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP.

Não congelar.

Antes de diluir:

- conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
- conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Depois de diluído, este medicamento destina-se a ser utilizado imediatamente. Se, após diluição, a administração imediata não for possível, a solução diluída pode ser conservada a temperatura ambiente (até 25°C) até 6 horas ou refrigerada (2°C – 8°C) até 24 horas desde o momento da diluição até ao fim da administração.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Xevudy**

- A substância ativa é sotrovimab. Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de sotrovimab em 8 ml de concentrado.
- Os outros componentes são histidina, monoclóridrato de histidina, sacarose, polissorbato 80, metionina e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Xevudy e conteúdo da embalagem**

Xevudy é um líquido transparente, incolor ou amarelo a castanho fornecido num frasco para injetáveis de vidro de utilização única com rolha de borracha e cápsula *flip-off* em alumínio. Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

#### **Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 370 80000334

#### **България**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Тел.: + 359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited.  
Tel: + 36 80088309

#### **Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

#### **Malta**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited.  
Tel: + 356 80065004

#### **Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

#### **Eesti**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited.  
Tel: + 372 8002640

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

#### **Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

#### **Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

#### **España**

GlaxoSmithKline, S.A.

#### **Polska**

GSK Services Sp. z o.o.



Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: +385 800787089

**Irlanda**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 371 80205045

Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 40800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

Consulte o Resumo das Características do Medicamento para mais informações.

O tratamento deve ser preparado por um profissional de saúde qualificado utilizando técnica asséptica.

**Rastreabilidade**

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

### Preparação para diluição

1. Retirar um frasco para injetáveis de sotrovimab do frigorífico (2°C - 8°C). Deixe que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente, protegido da luz, durante, aproximadamente, 15 minutos.
2. Inspeccionar visualmente o frasco para injetáveis para garantir que está livre de partículas e que não existem danos visíveis no frasco. Se o frasco para injetáveis for identificado como inutilizável, rejeite e reinicie a preparação com um frasco para injetáveis novo.
3. Fazer movimentos circulares suaves com o frasco para injetáveis várias vezes antes de utilizar sem criar bolhas de ar. Não sacuda ou agite vigorosamente o frasco para injetáveis.

### Instruções de diluição

1. Retirar e rejeitar 8 ml de um saco para perfusão contendo 50 ml ou 100 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou glucose 5% injetável.
2. Retirar 8 ml do frasco para injetáveis de sotrovimab.
3. Injetar os 8 ml de sotrovimab no saco para perfusão através do septo.
4. Rejeitar qualquer porção não utilizada remanescente no frasco para injetáveis. O frasco para injetáveis é de utilização única e deve ser utilizado apenas num doente.
5. Antes da perfusão, abane suavemente o saco para perfusão para a frente e para trás 3 a 5 vezes. Não inverta o saco para perfusão. Evite a formação de bolhas de ar.

A solução diluída de sotrovimab destina-se a ser utilizada imediatamente. Se, após diluição, a administração imediata não for possível, a solução diluída pode ser conservada a temperatura ambiente (até 25°C) até 6 horas ou refrigerada (2°C - 8°C) até 24 horas desde o momento da diluição até ao fim da administração.

### Instruções de administração

1. Ligar um conjunto de perfusão ao saco para perfusão utilizando um tubo de diâmetro padrão. Recomenda-se a administração intravenosa da solução com um filtro em linha de 0,2-µm.
2. Preparar o conjunto de perfusão.
3. Administrar como uma perfusão intravenosa durante 30 minutos a temperatura ambiente.

### Eliminação

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