

# HOJA INFORMATIVA PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA: AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (EMERGENCY USE AUTHORIZATION, EUA) DE SOTROVIMAB

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (EUA)

Estos aspectos destacados de la EUA no incluyen toda la información necesaria para usar SOTROVIMAB conforme a la EUA. Consulte la HOJA INFORMATIVA COMPLETA PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA de SOTROVIMAB.

SOTROVIMAB inyectable, para uso intravenoso  
Fecha de autorización original de la EUA: 05/2021

## CAMBIOS RECIENTES PRINCIPALES

Farmacología clínica, Microbiología (12.4)	3/2023
Autorización de uso de emergencia, Limitaciones del uso autorizado (1)	2/2022
Dosificación y administración, Dosis recomendada (2.3)	2/2022
Dosificación y administración, Preparación y administración (2.5)	2/2022

## EUA DE SOTROVIMAB

- El Secretario de Salud y Servicios Humanos (Health and Human Services, HHS) ha emitido una EUA para permitir el uso de emergencia de sotrovimab para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) de leve a moderada en pacientes adultos y pediátricos (de 12 años en adelante y con un peso de al menos 40 kg) que han obtenido un resultado positivo en una prueba de detección directa del virus SARS-CoV-2 y tienen un alto riesgo de desarrollar COVID-19 grave, incluido el riesgo de hospitalización o muerte.

No obstante, sotrovimab no está aprobado para este uso (es decir, no se ha demostrado que sotrovimab sea seguro y eficaz para este uso).

## Limitaciones de uso:

- Sotrovimab no está autorizado para el tratamiento de la COVID-19 de leve a moderada en los casos en que es probable que la infección haya sido causada por una variante no susceptible del SARS-CoV-2, en función de la información disponible, incluida la susceptibilidad de las variantes a estos medicamentos y la frecuencia de las variantes regionales (1, 12.4).
  - La determinación y las actualizaciones de la Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and Drug Administration, FDA) estarán disponibles en el siguiente enlace: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs>.
- Sotrovimab no está autorizado para el uso en las siguientes poblaciones de pacientes:
  - pacientes que se encuentran hospitalizados por COVID-19;
  - pacientes que requieren terapia de oxigenación o asistencia respiratoria por COVID-19, o
  - pacientes que reciben terapia de oxigenación crónica y requieren un aumento de la tasa de flujo de oxígeno o la asistencia respiratoria inicial debido a la COVID-19.

Consulte la Hoja informativa completa para proveedores de atención médica para ver la justificación para el uso de emergencia de fármacos durante la pandemia de COVID-19, información sobre las alternativas disponibles e información adicional sobre la COVID-19 (1).

## DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- La dosis de sotrovimab recomendada en pacientes de 12 años en adelante que pesen al menos 40 kg es de 500 mg administrados como una infusión intravenosa única. (2.2)

- Consulte la Información de prescripción completa para ver las instrucciones de preparación y administración. (2.4)

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----  
Inyección: solución de 500 mg/8 ml (62,5 mg/ml) en un vial de dosis única. (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----  
Antecedentes de anafilaxia a sotrovimab o a cualquiera de los excipientes de la formulación. (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----  
Hipersensibilidad, incluida anafilaxia y reacciones relacionadas con la infusión: Se han observado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxia, con la administración de sotrovimab. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o anafilaxia clínicamente relevantes, suspenda la administración e inicie el tratamiento de apoyo adecuado. Se han observado reacciones relacionadas con la infusión durante la infusión y hasta 24 horas después. Estas reacciones pueden ser graves o potencialmente mortales. (5.1)  
Empeoramiento clínico después de la administración de anticuerpos monoclonales contra el SARS-CoV-2: Se ha notificado un empeoramiento clínico de la COVID-19 después de la administración del tratamiento con anticuerpos monoclonales contra el SARS-CoV-2, que puede incluir signos y síntomas de fiebre, letargia o aumento de la dificultad respiratoria, arritmia (p. ej., fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), fatiga y alteración del estado mental. (5.2)

Limitaciones de los beneficios y potencial de riesgo en pacientes con COVID-19 grave: No se han observado beneficios con el tratamiento con sotrovimab en pacientes hospitalizados por COVID-19. Los anticuerpos monoclonales contra el SARS-CoV-2 pueden estar asociados con peores resultados clínicos cuando se administran a pacientes con COVID-19 hospitalizados que requieren oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica. (5.3)

-----REACCIONES ADVERSAS-----  
Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 1\%$ ) fueron erupción, diarrea, reacciones relacionadas con la infusión y reacciones adversas de hipersensibilidad. (6.1)

**Usted o la persona designada deben notificar todos los EVENTOS ADVERSOS GRAVES o los ERRORES DE MEDICACIÓN potencialmente relacionados con sotrovimab. Para ello, (1) presente el formulario 3500 de la FDA [en línea](#), (2) [descargue](#) el formulario y envíelo por correo o por fax o (3) llame a la FDA al 1-800-FDA-1088 para solicitar el formulario. Proporcione también una copia de dicho formulario a Seguridad Global de GSK por fax al 919-287-2902 o por correo electrónico a [WW.GSKAEReportingUS@gsk.com](mailto:WW.GSKAEReportingUS@gsk.com), o llame a GSK al 1-866-475-2684 para notificar los eventos adversos. (6.4)**

-----INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS-----  
No se han realizado estudios clínicos sobre las interacciones medicamentosas con sotrovimab. Sotrovimab no se elimina por vía renal ni se metaboliza mediante las enzimas del citocromo P450 (CYP); por lo tanto, es poco probable que haya interacciones medicamentosas concomitantes que se excreten por vía renal o que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del CYP. (7)

Consulte la HOJA INFORMATIVA PARA PACIENTES, PADRES Y CUIDADORES.

**CONTENIDO\***

**1 AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA**

**2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Selección de pacientes
- 2.2 Información de administración importante
- 2.3 Dosis recomendada
- 2.4 Ajuste de la dosis en poblaciones especiales
- 2.5 Preparación y administración

**3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

**4 CONTRAINDICACIONES**

**5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Hipersensibilidad, incluida anafilaxia y reacciones relacionadas con la infusión
- 5.2 Empeoramiento clínico después de la administración de anticuerpos monoclonales contra el SARS-CoV-2
- 5.3 Limitaciones de los beneficios y potencial de riesgo en pacientes con COVID-19 grave

**6 REACCIONES ADVERSAS**

- 6.1 Reacciones adversas de estudios clínicos
- 6.2 Reacciones adversas de informes espontáneos
- 6.4 Requisitos de notificación de eventos adversos graves y errores de medicación

**7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Deterioro renal
- 8.7 Deterioro hepático

**10 SOBREDOSIS**

**11 DESCRIPCIÓN**

**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 Farmacocinética
- 12.4 Microbiología
- 12.6 Inmunogenicidad

**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

**16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANEJO**

**17 INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE**

**18 INFORMACIÓN DEL FABRICANTE**

\* No se incluyen las secciones o subsecciones omitidas de la EUA.

**REVOCADO**

# HOJA INFORMATIVA COMPLETA PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA

## 1 AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA

El Secretario de Salud y Servicios Humanos (HHS) ha emitido una autorización de uso de emergencia (EUA) para el uso de emergencia de sotrovimab para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) de leve a moderada en pacientes adultos y pediátricos (de 12 años en adelante y con un peso de al menos 40 kg) que han obtenido un resultado positivo en una prueba de detección directa del virus SARS-CoV-2 y que tienen un alto riesgo de desarrollar COVID-19 grave, incluido el riesgo de hospitalización o muerte. No obstante, sotrovimab no está aprobado para este uso (es decir, no se ha demostrado que sotrovimab sea seguro y eficaz para este uso).

### LIMITACIONES DEL USO AUTORIZADO

- Sotrovimab no está autorizado para el tratamiento de la COVID-19 de leve a moderada en los casos en que es probable que la infección haya sido causada por una variante no susceptible del SARS-CoV-2, en función de la información disponible, incluida la susceptibilidad de las variantes a estos medicamentos y la frecuencia de las variantes regionales (*consulte Microbiología [12.4]*).
  - La determinación y las actualizaciones de la FDA estarán disponibles en el siguiente enlace: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/crm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs>.<sup>1</sup>
- Sotrovimab no está autorizado para el uso en las siguientes poblaciones de pacientes:
  - pacientes que se encuentran hospitalizados por COVID-19;
  - pacientes que requieren terapia de oxigenación o asistencia respiratoria por COVID-19, o
  - pacientes que reciben terapia de oxigenación crónica y requieren un aumento de la tasa de flujo de oxígeno o la asistencia respiratoria iniciales debido a la COVID-19.

No se han observado beneficios con el tratamiento con sotrovimab en pacientes hospitalizados por COVID-19. Los anticuerpos monoclonales contra el SARS-CoV-2 pueden estar asociados con peores resultados clínicos cuando se administran a pacientes con COVID-19 hospitalizados que requieren oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

Sotrovimab no está aprobado por la FDA para ningún uso, incluido el tratamiento de la COVID-19.

El uso de sotrovimab solo está autorizado durante la vigencia de la declaración de que existen circunstancias que justifican la autorización de uso de emergencia conforme a la sección 564(b)(1) de la Ley (título 21 del Código de los Estados Unidos [USC], sección 360bbb-3(b)(1), a menos que la autorización se dé por terminada o se revoque antes.

### Justificación del uso de emergencia de fármacos durante la pandemia de COVID-19

Actualmente, existe un brote de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el SARS-CoV-2, un coronavirus nuevo. El Secretario de HHS ha declarado lo siguiente:

- Existe una emergencia de salud pública relacionada con la COVID-19 desde el 27 de enero de 2020.
- Existen circunstancias que justifican la autorización de uso de emergencia de fármacos y productos biológicos durante la pandemia de COVID-19 (declaración del 27 de marzo de 2020).

<sup>1</sup> La FDA supervisará las condiciones para determinar si el uso en una región geográfica es coherente con el alcance de esta autorización, en función de la información disponible, incluidos los datos sobre la susceptibilidad de las variantes (*consulte Microbiología [12.4]*) y los datos de frecuencia de las variantes regionales según los CDC disponibles en el siguiente enlace: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>.

Una EUA es una autorización del Secretario de HHS para el uso de emergencia de un producto no aprobado o un uso no aprobado de un producto aprobado (p. ej., fármaco, producto biológico o dispositivo) en Estados Unidos en ciertas circunstancias, incluidas, entre otras, cuando el Secretario de HHS declara que existe una emergencia de salud pública que afecta la seguridad nacional o la salud y la seguridad de los ciudadanos de Estados Unidos que viven en el extranjero y que implica uno o más agentes biológicos o una enfermedad o afección que podría atribuirse a dichos agentes. Los criterios para emitir una EUA son los siguientes:

- Los agentes biológicos pueden provocar una enfermedad o afección grave o potencialmente mortal.
- De acuerdo con la totalidad de la evidencia científica disponible (incluidos datos de ensayos clínicos adecuados y bien controlados, si están disponibles), es razonable creer que:
  - el producto puede ser eficaz para diagnosticar, tratar o prevenir la enfermedad o afección grave o potencialmente mortal, y
  - los beneficios posibles y conocidos del producto superan los riesgos conocidos y potenciales, cuando se lo utiliza para diagnosticar, tratar o prevenir tal enfermedad o afección, teniendo en cuenta la amenaza material que implican los agentes biológicos.
- No existen otros tratamientos alternativos adecuados, aprobados y disponibles para diagnosticar, prevenir o tratar la enfermedad o afección grave o potencialmente mortal.

#### Información acerca de las alternativas disponibles para el uso autorizado de la EUA

Veklury (remdesivir) está aprobado por la FDA para el tratamiento de la COVID-19 en pacientes adultos y pediátricos (con 28 días de vida cumplidos y un peso de al menos 3 kg) que se encuentren hospitalizados o no, que tengan COVID-19 de leve a moderada y que corran un alto riesgo de presentar síntomas graves por COVID-19, que incluyen hospitalización o la muerte. En los pacientes no hospitalizados, Veklury se administra por infusión intravenosa y el tratamiento dura 3 días en total.

Si bien Veklury es una alternativa aprobada para el tratamiento de la COVID-19 de leve a moderada en pacientes adultos y pediátricos (con 28 días de vida cumplidos y un peso de al menos 3 kg) no hospitalizados y con COVID-19 de leve a moderada, la FDA no considera que Veklury sea una alternativa adecuada a sotrovimab para este uso autorizado, ya que es posible que no sea viable o práctico para determinados pacientes.

Existen otros tratamientos autorizados a través de una Autorización de uso de emergencia para el mismo uso que sotrovimab. Puede encontrar más información sobre todos los productos autorizados para tratar o prevenir la COVID-19 en <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>.

Para obtener información sobre los estudios clínicos de sotrovimab y otros tratamientos para la COVID-19, consulte [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

## **2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

### **2.1 Selección de pacientes**

Sotrovimab está autorizado para su uso en pacientes adultos y pediátricos (de 12 años en adelante que pesen al menos 40 kg) que corran un alto riesgo de presentar síntomas graves por COVID-19, que incluyen hospitalización o la muerte (*consulte Estudios clínicos [14]*).

Las afecciones médicas u otros factores que pueden poner a pacientes individuales en mayor riesgo de presentar síntomas graves por COVID-19 se enumeran en el siguiente sitio web de los CDC: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>.

## 2.2 Información de administración importante

Sotrovimab se debe administrar por vía intravenosa dentro de los 7 días siguientes a la aparición de los síntomas.

Sotrovimab debe ser administrado por un profesional de la salud calificado y solo en lugares con acceso inmediato a medicamentos para tratar reacciones a la infusión graves, como anafilaxia, y en los que se pueda activar el sistema médico de emergencia (EMS) en caso de ser necesario (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

Sotrovimab está disponible como una solución concentrada y **debe diluirse** antes de la infusión intravenosa.

Supervise clínicamente a los pacientes durante la infusión y obsérvelos durante al menos 1 hora después de que haya terminado la infusión.

## 2.3 Dosis recomendada

La dosis de sotrovimab recomendada para uso de emergencia autorizada en esta EUA es de 500 mg administrados mediante una sola infusión intravenosa de 15 minutos, en el caso de bolsas de infusión de 50 ml, o de 30 minutos, en el caso de bolsas de infusión de 100 ml.

## 2.4 Ajuste de la dosis en poblaciones especiales

No se recomienda ajustar la dosis en mujeres embarazadas, en período de lactancia, en pacientes de edad avanzada o en pacientes con deterioro renal (*consulte Uso en poblaciones específicas [8]*).

### Uso pediátrico

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes pediátricos de 12 años en adelante y que pesen al menos 40 kg.

Sotrovimab no está autorizado para pacientes menores de 12 años ni para pacientes pediátricos que pesen menos de 40 kg (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.4]*).

## 2.5 Preparación y administración

### Preparación

Sotrovimab se suministra en un vial de dosis única y **debe diluirse** antes de la infusión intravenosa.

Sotrovimab concentrado para solución para infusión debe ser preparado por un profesional de la salud calificado mediante el uso de técnica aséptica.

- Tome una bolsa de infusión de 50 ml o 100 ml estéril precargada de cloruro de polivinilo (PVC) o poliolefina (PO) que contenga cloruro de sodio inyectable al 0,9% o dextrosa inyectable al 5%.
- Retire un vial de sotrovimab (500 mg/8 ml) de su lugar de almacenamiento refrigerado y deje que alcance la temperatura ambiente, protegido de la luz, durante aproximadamente 15 minutos.
- Antes de la administración, inspeccione visualmente el vial de sotrovimab para asegurarse de que no contenga partículas y no haya cambiado de color. En caso de observar la presencia de partículas o un cambio de color, deseche la solución y prepare solución nueva. Sotrovimab es una solución transparente, incolora o de color amarillo a marrón.
- Antes de usar el vial, agítelo suavemente varias veces con un movimiento circular sin que se formen burbujas de aire. **No sacuda el vial.**
- Extraiga 8 ml de sotrovimab del vial e inyéctelos en la bolsa de infusión precargada.
- Deseche el vial (aunque quede producto).

- Antes de la infusión, mueva suavemente la bolsa de infusión hacia adelante y hacia atrás de 3 a 5 veces. **No invierta la posición de la bolsa de infusión.** Evite la formación de burbujas de aire.
- Este producto no contiene conservantes; por lo tanto, la solución para infusión diluida debe administrarse inmediatamente. Si no es posible la administración inmediata, la solución diluida de sotrovimab puede almacenarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C [77 °F]) durante 6 horas como máximo o refrigerarse hasta 24 horas (2 °C a 8 °C [36 °F a 46 °F]).

### Administración

Sotrovimab solución para infusión debe ser administrado por un profesional de la salud calificado (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

Sotrovimab se puede administrar únicamente en lugares en los que los proveedores de atención médica tengan acceso inmediato a medicamentos para tratar reacciones a la infusión graves, como anafilaxia, y la posibilidad de activar el sistema médico de emergencia (EMS) en caso de que sea necesario (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

- Reúna los materiales necesarios para la infusión intravenosa a través de una bomba de infusión o por gravedad:
  - equipo de infusión de cloruro de polivinilo (PVC) o poliolefina (PO),
  - se recomienda enfáticamente el uso de un filtro de poliestireno (PES) de 0,2 micrones.
- Conecte el equipo de infusión a la bolsa intravenosa utilizando un tubo de diámetro estándar.
- Cebe el equipo de infusión.
- Administre toda la solución para infusión durante 15 minutos, en el caso de bolsas de infusión de 50 ml, o durante 30 minutos, en el caso de bolsas de infusión de 100 ml. Debido al posible desborde de las bolsas de solución salina precargadas, se debe administrar toda la solución para infusión presente de la bolsa a fin de evitar la administración de una dosis insuficiente.
- No administre en forma de bolo o empuje intravenoso.
- La solución para infusión preparada no debe administrarse de forma simultánea con otros medicamentos. Se desconoce la compatibilidad de sotrovimab con otras soluciones intravenosas y medicamentos aparte de cloruro de sodio inyectable al 0,9% y la dextrosa inyectable al 5%.
- Una vez finalizada la infusión, **enjuague el tubo** con cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% para asegurar la administración de la dosis requerida.
- Si fuese necesario interrumpir la infusión debido a una reacción del paciente, deseche el producto no utilizado.
- Supervise clínicamente a los pacientes durante la infusión y obsérvelos durante al menos 1 hora después de que haya terminado la infusión.

### **3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

Sotrovimab es una solución estéril, sin conservantes, transparente, incolora o de color amarillo a marrón para infusión intravenosa disponible únicamente como:

- Inyección: solución de 500 mg/8 ml (62,5 mg/ml) en un vial de dosis única.

## 4 CONTRAINDICACIONES

Sotrovimab está contraindicado en pacientes con antecedentes de anafilaxia a sotrovimab o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los datos clínicos disponibles sobre sotrovimab son limitados. El uso de sotrovimab pueden dar lugar a eventos adversos graves e inesperados que no se han notificado antes.

### 5.1 Hipersensibilidad, incluida anafilaxia y reacciones relacionadas con la infusión

Se han observado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxia, con la administración de sotrovimab (*consulte Reacciones adversas [6.1]*). Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad o anafilaxia clínicamente relevante, suspenda inmediatamente la administración e inicie los medicamentos o el tratamiento de apoyo adecuados.

Se han observado reacciones relacionadas con la infusión durante la infusión y hasta 24 horas después de la administración de sotrovimab. Estas reacciones pueden ser graves o potencialmente mortales.

Los signos y síntomas de las reacciones relacionadas con la infusión pueden incluir (*consulte Reacciones adversas [6.1]*):

- fiebre, dificultad para respirar, reducción de la saturación de oxígeno, escalofríos, fatiga, arritmia (p. ej., fibrilación auricular, taquicardia sinusal, bradicardia), dolor o molestia en el pecho, debilidad, alteración del estado mental, náuseas, cefalea, broncoespasmo, hipotensión, hipertensión, angioedema, irritación de garganta, erupción, incluida urticaria, prurito, mialgia, reacciones vasovagales (p. ej., presíncope, síncope), mareo y diarrea.

Si se produce una reacción relacionada con la infusión, considere disminuir o detener la infusión y administre los medicamentos o el tratamiento de apoyo necesarios. Supervise clínicamente a los pacientes durante al menos 1 hora después de que haya terminado la infusión para detectar signos y síntomas de hipersensibilidad.

También se han notificado reacciones de hipersensibilidad más de 24 horas después de la infusión con el uso de anticuerpos monoclonales contra el SARS-CoV-2 conforme a la autorización de uso de emergencia.

### 5.2 Empeoramiento clínico después de la administración de anticuerpos monoclonales contra el SARS-CoV-2

Se ha notificado un empeoramiento clínico de la COVID-19 después de la administración del tratamiento con anticuerpos monoclonales contra el SARS-CoV-2, que puede incluir signos y síntomas de fiebre, hipoxia o aumento de la dificultad respiratoria, arritmia (p. ej., fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), fatiga y alteración del estado mental. Algunos de estos eventos requirieron hospitalización. Se desconoce si estos eventos estuvieron relacionados con el uso de anticuerpos monoclonales contra el SARS-CoV-2 o si su causa fue la progresión de la COVID-19.

### 5.3 Limitaciones de los beneficios y potencial de riesgo en pacientes con COVID-19 grave

No se han observado beneficios con el tratamiento con sotrovimab en pacientes hospitalizados por COVID-19. Los anticuerpos monoclonales contra el SARS-CoV-2 pueden estar asociados con peores resultados clínicos cuando se administran a pacientes con COVID-19 hospitalizados que requieren oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica. Por lo tanto, sotrovimab no está autorizado para su uso en las siguientes poblaciones de pacientes (*consulte Limitaciones del uso autorizado [1]*):

- pacientes que se encuentran hospitalizados por COVID-19;
- pacientes que requieren terapia de oxigenación o asistencia respiratoria por COVID-19, o
- pacientes que reciben terapia de oxigenación crónica y requieren un aumento de la tasa de flujo de oxígeno o la asistencia respiratoria iniciales debido a la COVID-19.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en más detalle en la sección *Advertencias y precauciones* del prospecto:

- Hipersensibilidad, incluida anafilaxia y reacciones relacionadas con la infusión (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

### 6.1 Reacciones adversas de estudios clínicos

Se han observado las siguientes reacciones adversas en los estudios clínicos de sotrovimab que avalaron la EUA. Las tasas de reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos de otros fármacos y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica. Con el uso más generalizado, podrían observarse eventos adversos adicionales asociados con sotrovimab.

La seguridad de sotrovimab en sujetos con COVID-19 de leve a moderada (sujetos con síntomas de COVID-19 no hospitalizados) se basa en los análisis de los estudios COMET-ICE y COMET-TAIL (*consulte Estudios clínicos [14]*).

En el estudio COMET-ICE, los sujetos recibieron una infusión intravenosa única de 500 mg de sotrovimab (n = 523) o placebo (n = 526). En el estudio COMET-TAIL, los sujetos recibieron una infusión intravenosa única de 500 mg de sotrovimab (n = 393).

#### Reacciones relacionadas con la infusión, incluida hipersensibilidad

Se observaron reacciones relacionadas con la infusión, incluidas reacciones de hipersensibilidad inmediata, en el 1% de los sujetos tratados con sotrovimab y en el 1% de los sujetos tratados con placebo en el estudio COMET-ICE y en <1% de los sujetos tratados con sotrovimab por vía intravenosa en el estudio COMET-TAIL. Los eventos notificados que comenzaron dentro de las 24 horas del tratamiento del estudio fueron pirexia, escalofríos, náuseas, disnea, prurito, erupción y reacciones relacionadas con la infusión; todos los eventos fueron de grado 1 (leves) o grado 2 (moderados).

En un estudio independiente para evaluar sotrovimab en sujetos hospitalizados, se notificó un caso de anafilaxia después de la infusión de sotrovimab; se interrumpió inmediatamente la infusión y se administró epinefrina al sujeto. El evento se resolvió, pero se repitió dentro de las 2 horas; se administró otra dosis de epinefrina al sujeto y este mejoró sin reacciones adicionales. Otras reacciones graves relacionadas con la infusión (incluidas reacciones de hipersensibilidad inmediata) notificadas tras la infusión de sotrovimab en el estudio con pacientes hospitalizados incluyeron falta de aliento y broncoespasmo de grado 3 (grave) o grado 4 (potencialmente mortal). Estos eventos también se notificaron con posterioridad a la infusión del placebo. Sotrovimab no está autorizado para su uso en sujetos hospitalizados por COVID-19 (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*).

Se observaron reacciones adversas de hipersensibilidad (es decir, eventos adversos evaluados como causalmente relacionados) en el 2% de los sujetos tratados con sotrovimab y en el 1% de los sujetos tratados con placebo en el estudio COMET-ICE, y en <1% de los sujetos tratados con sotrovimab en el estudio COMET-TAIL. Todas las reacciones fueron de grado 1 (leves) o de grado 2 (moderadas), y ninguna de las reacciones en los dos ensayos llevó a una interrupción permanente de las infusiones. Una reacción requirió una pausa en la infusión (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

#### Eventos adversos frecuentes

Los eventos adversos emergentes durante el tratamiento más frecuentes observados en el grupo de tratamiento con sotrovimab en el estudio COMET-ICE fueron erupción (1%) y diarrea (2%); todos fueron de grado 1 (leves) o de grado 2 (moderados). No se notificaron otros eventos adversos emergentes durante el tratamiento a una tasa más alta con sotrovimab en comparación con el placebo.



## 6.2 Reacciones adversas de informes espontáneos

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de sotrovimab después de la autorización. Debido a que estas reacciones son notificadas de forma voluntaria por una población de un tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

### Trastornos del sistema inmunológico

Anafilaxia (*consulte Contraindicaciones [4], Advertencias y precauciones [5.1]*).

## 6.4 Requisitos de notificación de eventos adversos graves y errores de medicación

El proveedor de atención médica que extiende la receta, o la persona designada por este, es responsable de la notificación obligatoria de todos los eventos adversos graves\* y los errores de medicación potencialmente relacionados con sotrovimab dentro de los 7 días calendarios posteriores a la fecha en la que el proveedor de atención médica tomó conocimiento del evento, a través del formulario 3500 de la FDA (para obtener información sobre cómo acceder a este formulario, consulte más abajo). La FDA exige que dichos informes, realizados a través del formulario 3500 de la FDA, incluyan los siguientes datos:

- características demográficas e iniciales del paciente (p. ej., identificador del paciente, edad o fecha de nacimiento, sexo, peso, origen étnico y raza);
- la declaración “Uso de sotrovimab para la COVID-19 conforme a la autorización de uso de emergencia (EUA)” bajo el título **“Describa el evento, el problema o el error en el uso del producto o la medicación”**;
- información sobre eventos adversos graves o errores de medicación (p. ej., signos y síntomas, datos de laboratorio/pruebas, complicaciones, momento de inicio de la administración del medicamento en relación con el surgimiento del evento, duración del evento, tratamientos requeridos para mitigar el evento, evidencia de mejora/desaparición del evento después de suspender o reducir la dosificación, evidencia de reaparición del evento después de reanudar la dosificación, resultados clínicos);
- afecciones médicas preexistentes del paciente y uso de productos concomitantes;
- información sobre el producto (p. ej., dosificación, vía de administración, número del NDC).

Envíe los informes de eventos adversos y errores de medicación a través del formulario 3500 a FDA MedWatch mediante uno de los siguientes métodos:

- complete y envíe el reporte en línea: [www.fda.gov/medwatch/report.htm](http://www.fda.gov/medwatch/report.htm), o
- complete y envíe un formulario 3500 de la FDA con franqueo pagado (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) y envíe de vuelta:
  - por correo postal a: MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787; o
  - por fax al 1-800-FDA-0178, o
- por teléfono al 1-800-FDA-1088 para solicitar un formulario de notificación.
- además, envíe una copia de todos los formularios de FDA MedWatch a:

GlaxoSmithKline, Seguridad Global

Fax: 919-287-2902

Correo electrónico: [WW.GSKAEReportingUS@gsk.com](mailto:WW.GSKAEReportingUS@gsk.com)

O llame a GSK al 1-866-475-2684 para notificar los eventos adversos.

El proveedor de atención médica que expide la receta, o la persona que este designe, es responsable de las respuestas obligatorias a las solicitudes de la FDA de información sobre los eventos adversos y los errores de medicación después de la administración de sotrovimab.

\* Los eventos adversos graves se definen de la siguiente manera:

- muerte;
- un evento adverso potencialmente mortal;
- hospitalización o prolongación de la hospitalización actual;
- una incapacidad persistente o significativa o una interrupción sustancial de la capacidad para realizar las funciones normales de la vida;
- una anomalía congénita/un defecto de nacimiento;
- otro evento médico importante que requiera una intervención médica o quirúrgica para evitar la muerte, un evento potencialmente mortal, hospitalización, una discapacidad o una anomalía congénita.

## 7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios clínicos sobre las interacciones medicamentosas con sotrovimab. Sotrovimab no se elimina por vía renal ni se metaboliza mediante las enzimas del citocromo P450 (CYP); por lo tanto, es poco probable que haya interacciones medicamentosas concomitantes que se excreten por vía renal o que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del CYP.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo para recopilar información sobre los desenlaces de los embarazos de las pacientes expuestas a sotrovimab durante la gestación. Las mujeres embarazadas o que hayan estado embarazadas recientemente pueden visitar <https://covid-pr.pregistry.com> para inscribirse, o llamar al 1-800-616-3791 para obtener información sobre el registro.

#### Resumen de riesgos

No hay datos suficientes para evaluar el riesgo asociado con el fármaco de defectos de nacimiento importantes, aborto natural o desenlace adverso para la madre o el feto. Sotrovimab se debe utilizar durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para la madre y el feto. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la COVID-19 no tratada durante el embarazo (*consulte Consideraciones clínicas*).

No se han realizado estudios no clínicos sobre la toxicidad reproductiva con sotrovimab. En un ensayo de unión de reacción cruzada con una matriz proteica enriquecida con proteínas embrionarias humanas, no se detectó ninguna unión fuera del objetivo para sotrovimab. Dado que sotrovimab es una inmunoglobulina G (IgG) humana recombinante que contiene la modificación LS en el dominio Fc, existe la posibilidad de transferencia placentaria de la madre al feto en desarrollo. Se desconoce el beneficio o riesgo potencial del tratamiento en la transferencia placentaria de sotrovimab al feto en desarrollo.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto natural para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defecto de nacimiento, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto natural en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

## Consideraciones clínicas

### *Riesgo materno o embriofetal asociado a la enfermedad*

La COVID-19 durante el embarazo está asociada a desenlaces adversos para la madre y el feto, incluidos preeclampsia, eclampsia, nacimiento prematuro, rotura prematura de membranas, enfermedad tromboembólica venosa y muerte fetal.

## **8.2 Lactancia**

### Resumen de riesgos

No hay datos disponibles sobre la presencia de sotrovimab en la leche materna o animal, los efectos en el lactante y en la producción de leche. Deben considerarse los beneficios de la lactancia para la salud y el desarrollo junto con la necesidad clínica de la madre de recibir sotrovimab y cualquier posible efecto adverso en el lactante por el uso de sotrovimab o la afección materna subyacente. Las personas con COVID-19 en período de lactancia deben seguir las pautas clínicas para evitar exponer al bebé a la COVID-19.

## **8.4 Uso pediátrico**

Sotrovimab no está autorizado para su uso en pacientes pediátricos menores de 12 años ni en pacientes pediátricos que pesen menos de 40 kg. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de sotrovimab en pacientes pediátricos. Se estima que el régimen posológico recomendado en pacientes de entre 12 y 18 años que pesen al menos 40 kg dará como resultado exposiciones séricas de sotrovimab similares a las observadas en los adultos.

## **8.5 Uso geriátrico**

De los 528 sujetos aleatorizados para recibir sotrovimab 500 mg en el estudio COMET-ICE, el 20% tenía 65 años o más y el 11% tenía más de 70 años. De los 378 sujetos de la población de análisis principal que recibieron 500 mg de sotrovimab en el estudio COMET-TAIL, el 25% tenía 65 años o más y el 8% tenía más de 75 años. En estos ensayos, no se observaron diferencias notables en la farmacocinética o la seguridad en los sujetos geriátricos en comparación con los sujetos de menos de 65 años.

## **8.6 Deterioro renal**

No se han realizado ensayos clínicos para evaluar los efectos del deterioro renal en la farmacocinética de sotrovimab. Sotrovimab no se elimina intacto en la orina, por lo que no se espera que el deterioro renal afecte la exposición de sotrovimab.

## **8.7 Deterioro hepático**

No se han realizado ensayos clínicos para evaluar los efectos del deterioro hepático en la farmacocinética de sotrovimab. Se desconoce el impacto del deterioro hepático en la farmacocinética de sotrovimab.

## **10 SOBREDOSIS**

No hay experiencia de sobredosis aguda con sotrovimab en seres humanos.

No existe un tratamiento específico para una sobredosis con sotrovimab. En caso de sobredosis, se debe proporcionar al paciente asistencia sintomática con el monitoreo adecuado.

## 11 DESCRIPCIÓN

Sotrovimab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G-1 humana (IgG1-kappa) que consta de 2 polipéptidos de cadena liviana (LC) idénticos, cada uno compuesto por 214 aminoácidos, y 2 polipéptidos de cadena pesada (HC) idénticos, cada uno compuesto por 457 aminoácidos. Sotrovimab se produce mediante una línea celular de ovario de hámster chino y tiene un peso molecular de aproximadamente 149 kDa.

Sotrovimab inyectable es una solución estéril, sin conservantes, transparente, incolora o de color amarillo a marrón que se suministra en un vial de una dosis única para infusión intravenosa después de su dilución.

Cada ml contiene sotrovimab (62,5 mg), L-histidina (1,51 mg), monohidrato de L-histidina (2,15 mg), L-metionina (0,75 mg), polisorbato 80 (0,4 mg) y sacarosa (70 mg). La solución de sotrovimab tiene un pH de 6,0.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

Sotrovimab es un fármaco antiviral contra el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (**consulte Microbiología [12.4]**).

### 12.3 Farmacocinética

En la tabla 1, se presenta un resumen de los parámetros de farmacocinética después de una infusión intravenosa única de 500 mg basado en análisis de farmacocinética poblacionales:

**Tabla 1. Resumen de los parámetros de exposición farmacocinética sérica de sotrovimab por vía intravenosa**

Parámetro <sup>a</sup>	Sotrovimab (500 mg IV)
C <sub>máx</sub> , mcg/ml	170,1 (53,4)
C <sub>D28</sub> , mcg/ml	39,7 (37,6)
AUC <sub>D0-28</sub> <sup>b</sup> , día*mcg/ml	1564 (34,4)

<sup>a</sup> Los parámetros se notifican como media geométrica (coeficiente de variación porcentual [CV%] geométrico).

<sup>b</sup> Basado en un análisis farmacocinético poblacional con datos de un total de 1984 sujetos en 5 ensayos clínicos.

El análisis principal del estudio de eficacia clínica COMET-ICE se llevó a cabo cuando predominaba el virus ancestral Wuhan-Hu-1 y cuando las variantes de SARS-CoV-2 más frecuentes entre los participantes de la población del estudio eran las variantes alfa y épsilon. La inscripción de la población del estudio se llevó a cabo antes de la aparición de las variantes delta y ómicron (tabla 3).

### Poblaciones específicas

De acuerdo con los análisis de farmacocinética poblacionales disponibles de dosis de sotrovimab de 500 mg o menos, la farmacocinética de sotrovimab administrado por vía intravenosa no se vio afectada por la edad o el sexo; el peso corporal se identificó como una covariable significativa en la farmacocinética de sotrovimab, pero se estima que el impacto no es clínicamente relevante.

No se espera que el deterioro renal afecte la farmacocinética de sotrovimab, ya que los anticuerpos monoclonales con un peso molecular de >69 kDa no se eliminan por vía renal. De manera similar, no se espera que la diálisis afecte la farmacocinética de sotrovimab.

## 12.4 Microbiología

### Mecanismo de acción

Sotrovimab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 de ingeniería recombinante que se une a un epítipo conservado en el dominio de unión al receptor de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (constante de disociación  $K_D = 0,21$  nM), pero no compite con la unión al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 humana (ACE2) (valor de  $IC_{50} >33,6$  nM [5 µg/ml]). Sotrovimab inhibe un paso no definido que tiene lugar después de la unión del virus y antes de la fusión de las membranas viral y celular. El dominio Fc de sotrovimab incluye sustituciones de aminoácidos M428L y N434S (modificación LS) que prolongan la semivida del anticuerpo, pero no afectan las funciones efectoras mediadas por Fc de tipo salvaje en cultivos celulares.

### Actividad antiviral

Se midió la actividad neutralizadora de sotrovimab contra el SARS-CoV-2 (aislado WA1/2020) en un modelo de respuesta de concentración con células Vero E6 cultivadas. Sotrovimab neutralizó el SARS-CoV-2 con un valor  $EC_{50}$  promedio de 0,67 nM (100,1 ng/ml).

Sotrovimab demostró una activación de FcγR en el cultivo celular utilizando células indicadoras Jurkat que expresan FcγRIIa (alelos R131 de baja afinidad y H131 de alta afinidad), FcγRIIIa (alelos F158 de baja afinidad y V158 de alta afinidad) y FcγRIIb. Sotrovimab demostró citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity, ADCC) en cultivo celular mediante células asesinas naturales (Natural Killer, NK) humanas aisladas después de la interacción con las células diana que expresan la proteína de la espícula. Sotrovimab también provocó fagocitosis celular con dependencia de los anticuerpos (Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis, ADCP) en ensayos basados en células con monocitos CD14<sup>+</sup> dirigidos a las células que expresan la proteína de la espícula.

### Mejora dependiente de anticuerpos (Antibody Dependent Enhancement, ADE) de la infección

Se estudió el riesgo de que sotrovimab pudiera mediar la captación y replicación viral por células inmunes en células U937, células dendríticas monocíticas humanas primarias y células mononucleares en sangre periférica. Este experimento no demostró infección viral productiva en células inmunes expuestas al SARS-CoV-2 en presencia de concentraciones de sotrovimab desde 1 hasta 1000 veces por debajo del valor  $EC_{50}$ .

El potencial de ADE con sotrovimab también se evaluó en un modelo de hámsteres con SARS-CoV-2. La administración por vía intraperitoneal antes de la inoculación dio como resultado una mejora dependiente de la dosis en todas las variables medidas (peso corporal, ARN viral total en los pulmones o niveles de virus infecciosos basados en mediciones del valor  $TCID_{50}$ ). No se observó evidencia de mejora de la enfermedad con ninguna de las dosis evaluadas, incluidas las dosis subneutralizadoras hasta 0,05 mg/kg.

### Resistencia antiviral

Existe un riesgo potencial de fracaso del tratamiento debido al desarrollo de variantes del virus resistentes a sotrovimab.

**Estudios en cultivos celulares:** En un ensayo de partículas similares a virus (Virus-Like Particle, VLP) pseudotipadas, surgió una sustitución del aminoácido E340A de la proteína de la espícula en una selección de cultivos celulares de virus resistentes, con una reducción de la actividad de >100 veces. Esta sustitución se encuentra en el epítipo conservado de sotrovimab, que está compuesto por 23 aminoácidos. Se realizaron evaluaciones de VLP pseudotipadas en cultivo celular utilizando proteínas de la espícula de las variantes Wuhan-Hu-1, ómicron BA.1 y ómicron BA.2. Las sustituciones de aminoácidos del epítipo P337H/K/L/N/R/T, E340A/I/K/G/Q/S/V, T345P, K356T y L441N en la espícula de la variante Wuhan-Hu confirieron una susceptibilidad reducida a sotrovimab según el aumento observado en el valor de EC<sub>50</sub> indicado entre paréntesis: P337H (5,1), P337K (>304), P337L (>192), P337N (5,6), P337R (>192), P337T (10,6), E340A (>100), E340G (18,2), E340I (>190), E340K (>297), E340Q (>50), E340S (68), E340V (>200), T345P (225), K356T (5,9) y L441N (72). Las sustituciones del epítipo P337H (>631), K356T (>631), P337S (>609), E340D (>609) y V341F (5,9) en la espícula de la variante ómicron BA.1, y P337H (>117), P337S (>117), P337T (>117), E340D (>117), E340G (>117), K356T (>117) y K440D (5,1) en la espícula de la variante ómicron BA.2 confirieron una susceptibilidad reducida a sotrovimab según el aumento observado en el valor de EC<sub>50</sub> indicado entre paréntesis en relación con la espícula de cada variante del virus.

En la tabla 2 se resumen los datos de neutralización de los cultivos celulares correspondientes a variantes de SARS-CoV-2. Se desconoce la relevancia clínica de las reducciones en la susceptibilidad de más de 5 veces. No hay datos que evalúen las variantes con reducciones de más de 5 veces en estudios clínicos controlados aleatorizados.

**Tabla 2. Datos de neutralización de sotrovimab del SARS-CoV-2**

Variante de SARS-CoV-2		Sustituciones clave evaluadas <sup>a</sup>	Número de veces de reducción en la susceptibilidad <sup>b</sup>	
Linaje	Nomenclatura de la OMS		VLP pseudotipadas	Virus auténtico
B.1.1.7	Alfa	N501Y	Sin cambio	Sin cambio
B.1.351	Beta	R417N+E484K+N501Y	Sin cambio	Sin cambio
P.1	Gamma	K417T+E484K+N501Y	Sin cambio	Sin cambio
B.1.617.2	Delta	L452R+T478K	Sin cambio	Sin cambio
AY.1 y AY.2	Delta [+K417N]	K417N+L452R+T478K	Sin cambio	No evaluado
AY.4.2	Delta [+]	L452R+T478K	Sin cambio	No evaluado
B.1.427/B.1.429	Épsilon	L452R	Sin cambio	No evaluado
B.1.526	Iota	E484K	Sin cambio	No evaluado
B.1.617.1	Kappa	L452R+E484Q	Sin cambio	Sin cambio
C.37	Lambda	L452Q+F490S	Sin cambio	No evaluado
B.1.621	Mu	R346K+E484K+N501Y	Sin cambio	No evaluado
B.1.1.529/BA.1	Ómicron	G339D+S371L+S373P+S375F+K417N+N440K+G446S+S477N+T478K+E484A+Q493R+G496S+Q498R+N501Y+Y505H	Sin cambio	Sin cambio

BA.1.1	Ómicron	G339D+R346K+S371L+S373P+S375F+K417N+N440K+G446S+S477N+T478K+E484A+Q493R+G496S+Q498R+N501Y+Y505H	Sin cambio	Sin cambio
BA.2	Ómicron	G339D+S371F+S373P+S375F+T376A+D405N+R408S+K417N+N440K+S477N+T478K+E484A+Q493R+Q498R+N501Y+Y505H	16	15,7°
BA.2.12.1	Ómicron	G339D+S371F+S373P+S375F+T376A+D405N+R408S+K417N+N440K+L452Q+S477N+T478K+E484A+Q493R+Q498R+N501Y+Y505H	16,6	25,1°
BA.2.75	Ómicron	G339H+S371F+S373P+S375F+T376A+D405N+R408S+K417N+N440K+G446S+N460K+S477N+T478K+E484A+Q493R+N501Y+Y505H	8,3	No evaluado
BA.2.75.2	Ómicron	G339H+R346K+S371F+S373P+S375F+T376A+D405N+R408S+K417N+N440K+G446S+N460K+S477N+T478K+E484A+F486S+Q498R+N501Y+Y505H	10	No evaluado
BA.3	Ómicron	G339D+S371F+S373P+S375F+D405N+K417N+N440K+G446S+S477N+T478K+E484A+Q493R+Q498R+N501Y+Y505H	7,3	No evaluado
BA.4	Ómicron	G339D+S371F+S373P+S375F+T376A+D405N+R408S+K417N+N440K+L452R+S477N+T478K+E484A+F486V+Q498R+N501Y+Y505H	21,3	48,4°

BA.4.6	Ómicron	G339D+R346T+S371F+S373P+S375F+T376A+D405N+R408S+K417N+N440K+L452R+S477N+T478K+E484A+F486V+Q498R+N501Y+Y505H	57,9	No evaluado
BA.5	Ómicron	G339D+S371F+S373P+S375F+T376A+D405N+R408S+K417N+N440K+L452R+S477N+T478K+E484A+F486V+Q498R+N501Y+Y505H	22,6	21,6°
BF.7/BA.5.2.6	Ómicron	G339D+R346T+S371F+S373P+S375F+T376A+D405N+R408S+K417N+N440K+L452R+S477N+T478K+E484A+F486V+Q498R+N501Y+Y505H	74,2	No evaluado
BN.1	Ómicron	G339H+R346T+K356T+S371F+S373P+S375F+T376A+D405N+R408S+K417N+N440K+G446S+N460K+S477N+T478K+E484A+F490S+Q498R+N501Y+Y505H	77,8	No evaluado
BQ.1	Ómicron	G339D+S371F+S373P+S375F+T376A+D405N+R408S+K417N+N440K+K444T+L452R+N460K+S477N+T478K+E484A+F486V+Q498R+N501Y+Y505H	28,5	No evaluado
BQ.1.1	Ómicron	G339D+R346T+S371F+S373P+S375F+T376A+D405N+R408S+K417N+N440K+K444T+L452R+N460K+S477N+T478K+E484A+F486V+Q498R+N501Y+Y505H	94	No evaluado
XBB/XBB.1	Ómicron	G339H+R346T+L368I+S371F+S373P+S375F+T376A+D405N+R408S+K417N+N440K+V445P+G446S+N460K+S477N+T478K+E484A+F486S+F490S+Q498R+N501Y+Y505H	6,5	No evaluado



XBB.1.5	Ómicron	G339H+R346T+L368I+S371F+S373P+S375F+T376A+D405N+R408S+K417N+N440K+V445P+G446S+N460K+S477N+T478K+E484A+F486P+F490S+Q498R+N501Y+Y505H	11,3	33,3 <sup>c</sup>
XD	Ninguno <sup>d</sup>	G339D+S371L+S373P+S375F+K417N+N440K+G446S+S477N+T478K+E484A+Q493R+G496S+Q498R+N501Y+Y505H	No evaluado	Sin cambio

<sup>a</sup> En la tabla se incluyen las sustituciones en el dominio de unión al receptor de la proteína de la espícula relacionadas con el tipo salvaje.

<sup>b</sup> Basado en el número de veces en que cambia el valor de EC<sub>50</sub> en comparación con el tipo salvaje. Sin cambio: cambio de ≤5 en el valor de EC<sub>50</sub> en comparación con el tipo salvaje.

<sup>c</sup> Sotrovimab inhibió aislados de virus auténticos de ómicron BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.5 y linajes XBB.1.5 con un porcentaje de inhibición máximo en el rango de 60% a 100%.

<sup>d</sup> La OMS no ha asignado un nombre a la variante.

*Estudios clínicos:* Se detectaron variantes de preocupación o de interés (variants of concern [VOC]/variants of interest [VOI]) de SARS-CoV-2 en los participantes inscritos en el estudio COMET-ICE (tabla 3).

**Tabla 3. VOC/VOI de SARS-CoV-2 detectados a una prevalencia de ≥2% en participantes tratados con sotrovimab**

Estudio clínico	VOC/VOI	Prevalencia, % (n/N) <sup>a</sup>	Participantes que cumplen el criterio de valoración clínico principal <sup>b</sup>
COMET-ICE	Alfa (B.1.1.7)	10% (35/338)	1
	Épsilon (B.1.427/B.1.429)	5% (16/338)	1
	Gamma (P.1)	3% (9/338)	0

<sup>a</sup> n = número de participantes tratados con sotrovimab con la VOC/VOI indicada; N = número total de participantes tratados con sotrovimab con resultados en la secuencia de la espícula del SARS-CoV-2.

<sup>b</sup> El criterio de valoración clínico principal de la progresión se definió como hospitalización durante >24 horas para el tratamiento agudo de cualquier enfermedad o muerte por cualquier causa hasta el día 29.

En el estudio COMET-ICE, se observaron virus SARS-CoV-2 con sustituciones basales y emergentes durante el tratamiento en posiciones de aminoácidos asociadas con una susceptibilidad reducida a sotrovimab en cultivo celular (tabla 4). De los 32 participantes tratados con sotrovimab con una sustitución detectada en las posiciones de aminoácidos 337 y/o 340 en cualquier visita basal o posbasal, solo 1 cumplió el criterio de valoración principal de progresión de hospitalización durante

>24 horas para el tratamiento agudo de cualquier enfermedad o muerte por cualquier causa hasta el día 29. En este participante se detectó E340K después del inicio y estaba infectado con la variante épsilon de SARS-CoV-2.

**Tabla 4. Sustituciones basales y emergentes durante el tratamiento detectadas en participantes tratados con sotrovimab en posiciones de aminoácidos asociadas con una susceptibilidad reducida a sotrovimab**

Estudio clínico	Basales <sup>a</sup>		Emergentes durante el tratamiento <sup>b</sup>	
	Sustituciones	Frecuencia, % (n/N)	Sustituciones	Frecuencia, % (n/N)
COMET-ICE	P337H, E340A	1% (4/307)	P337L/R, E340A/K/V	14% (24/170) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> n = número de participantes tratados con sotrovimab con una sustitución basal detectada en las posiciones 337 o 340 del aminoácido de la espícula; N = número total de participantes tratados con sotrovimab con resultados de la secuencia basal.

<sup>b</sup> n = número de participantes tratados con sotrovimab con sustituciones emergentes durante el tratamiento detectadas en las posiciones 337 o 340 del aminoácido de la espícula; N = número total de participantes tratados con sotrovimab con resultados de la secuencia basal y posbasal emparejados.

<sup>c</sup> Se excluyen cuatro participantes con una sustitución posbasal en P337 o E340 que carecen de una secuencia basal.

#### Atenuación de la respuesta inmunológica

Existe el riesgo teórico de que la administración de anticuerpos atenúe la respuesta inmunológica endógena al SARS-CoV-2 y haga que los pacientes sean más susceptibles a una reinfección.

### 12.6 Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Asimismo, la incidencia de positividad de anticuerpos observada en un ensayo (incluidos los anticuerpos neutralizadores) puede estar influida por varios factores, incluidos la metodología de ensayo, la manipulación de las muestras, el momento en que se obtuvieron las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios puede ser engañosa.

En el estudio COMET-ICE, se detectaron anticuerpos antifármaco (anti-drug antibodies, ADA) contra sotrovimab emergentes durante el tratamiento en el 13% (65/513) de los participantes, hasta la semana 24. Ninguno de los participantes con ADA emergentes durante el tratamiento confirmados tenía anticuerpos neutralizadores contra sotrovimab.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios no clínicos sobre la carcinogénesis, mutagénesis y toxicología reproductiva con sotrovimab.

En un estudio de toxicología en monos, sotrovimab no tuvo efectos adversos cuando se administró por vía intravenosa.

En estudios de reactividad cruzada tisular con tejidos adultos de seres humanos y monos, no se detectó ninguna unión de interés clínico con sotrovimab.

### 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

En un modelo de hámsteres dorados sirios con infección por SARS-CoV-2, se demostró actividad antiviral mediante una dosis única de sotrovimab administrada por vía intraperitoneal 24 o 48 horas antes de la infección. Los animales que recibieron 5 mg/kg o más del anticuerpo presentaron una mejora significativa en la pérdida de peso corporal y una reducción considerable del nivel total de ARN viral del SARS-CoV-2 en los pulmones en comparación con los animales tratados con anticuerpos solo con vehículo y control. Los niveles de virus en el pulmón (medidos según el valor TCID<sub>50</sub>) disminuyeron significativamente en comparación con los controles en los hámsteres que recibieron 0,5 mg/kg o más del anticuerpo.

También se observó protección en el modelo de hámsteres dorados sirios con la variante B.1.351 del SARS-CoV-2 (beta, origen: Sudáfrica). Se observaron reducciones significativas en el nivel de virus total y competente para la replicación el día 4 después de la infección en animales que recibieron una dosis única de 0,5, 2, 5 o 15 mg/kg de sotrovimab por vía intraperitoneal en comparación con los animales tratados con anticuerpos de control de isotipo.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Los datos clínicos que respaldan esta EUA se basan en el análisis del ensayo COMET-ICE de fase 1/2/3 (NCT04545060), con datos de respaldo del ensayo COMET-FAIL de fase 3 (NCT04913675).

### COMET-ICE (estudio 214367)

El estudio COMET-ICE fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo que estudió el fármaco sotrovimab para el tratamiento de sujetos con COVID-19 de leve a moderada (sujetos con síntomas de COVID-19 no hospitalizados). Los sujetos incluidos en el estudio tenían de 18 años en adelante y a menos una de las siguientes comorbilidades: diabetes, obesidad (IMC >30), enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma de moderada a grave, o bien tenían de 55 años en adelante, independientemente de las comorbilidades. En el ensayo se incluyeron sujetos sintomáticos con infección por SARS-CoV-2 confirmada por pruebas de laboratorio locales o pruebas en el lugar de atención y la aparición de síntomas dentro de los 5 días posteriores a la inscripción. El estudio se llevó a cabo cuando predominaba la variante del virus Wuhan-Hu-1 de tipo salvaje y las variantes de mayor frecuencia eran la alfa y la épsilon (*consulte Microbiología [12.4]*). Se excluyó del ensayo a los sujetos con COVID-19 grave que requerían oxígeno complementario u hospitalización y que estaban gravemente inmunodeprimidos.

En total, se asignaron al azar 1057 sujetos elegibles para recibir una infusión única de 500 mg de sotrovimab (n = 528) o placebo (n = 529) en el transcurso de 1 hora (población con intención de tratar [Intent to Treat, ITT] el día 29). Al inicio, la mediana de edad era de 53 años (rango: de 17 a 96 años); el 20% de los sujetos tenían 65 años o más y el 11%, más de 70 años; el 46% de los sujetos eran de sexo masculino; el 87% eran blancos, el 8% negros o afroestadounidenses, el 4% asiáticos y el 65% hispanos o latinos. El 59% de los sujetos recibió sotrovimab o placebo dentro de los 3 días siguientes a la aparición de los síntomas de COVID-19 y el 41% dentro de los 4 a 5 días. Los cuatro factores de riesgo predefinidos o comorbilidades más frecuentes fueron obesidad (63%), 55 años o más (47%), diabetes con necesidad de medicación (22%) y asma de leve a moderada (17%). En general, las características basales demográficas y de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento.

El criterio de valoración principal, progresión de la COVID-19 en el día 29, se redujo en un 79% (reducción del riesgo relativo ajustado) en las personas que recibieron sotrovimab frente al placebo. En la tabla 5 se resumen los resultados correspondientes al criterio de valoración principal y secundario clave del estudio COMET-ICE.

**Tabla 5. Resultados de eficacia en adultos con COVID-19 de leve a moderada en el estudio COMET-ICE en el día 29**

	<b>Sotrovimab 500 mg n = 528</b>	<b>Placebo n = 529</b>
<b>Progresión de la COVID-19 (definida como hospitalización durante más de 24 horas para el tratamiento agudo de cualquier enfermedad o muerte por cualquier causa) (día 29)<sup>a</sup></b>		
Proporción (n, %)	6 (1,1%)	30 (5,7%)
Reducción del riesgo relativo ajustado (IC del 95%)	79% (50%, 91%)	
<b>Mortalidad por cualquier causa (hasta el día 29)</b>		
Proporción (n, %)	0	2 (<1%)

<sup>a</sup> La determinación de la eficacia primaria se basó en un análisis intermedio planificado de 583 sujetos, en el que se obtuvieron hallazgos similares a los observados en la población total anteriormente señalada. La reducción del riesgo relativo ajustado fue del 85% con un IC del 97,24% de (44%, 96%) y un valor de p = 0,002.

En el subconjunto de la población ITT que tenía un hisopo o nasofaríngeo virológicamente cuantificable y confirmado por laboratorio central el día 1 y el día 8 (n = 639), la disminución media de los niveles de ARN viral con respecto al valor inicial en el día 8 fue mayor en los sujetos tratados con sotrovimab (-2,610 log<sub>10</sub> copias/ml) que en los sujetos tratados con placebo (-2,358); diferencia media = -0,251, IC del 95%: (-0,415, -0,087).

#### COMET-TAIL (estudio 217114)

El estudio COMET-TAIL fue un ensayo abierto, multicéntrico y aleatorizado que evaluó la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de sotrovimab para el tratamiento de sujetos con COVID-19 de leve a moderada (sujetos con síntomas de COVID-19 no hospitalizados). Los sujetos elegibles tenían 12 años o más y presentaban al menos una de las siguientes comorbilidades: diabetes, obesidad, (IMC mayor o igual que el percentil 85 para su edad y sexo según las tablas de crecimiento de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC] para adolescentes, o IMC mayor o igual que 30 para sujetos de 18 años o más), enfermedad renal crónica, cardiopatía congénita, insuficiencia cardíaca congestiva (para sujetos de 18 años o más), enfermedades pulmonares crónicas, enfermedad de células falciformes, trastornos del neurodesarrollo, enfermedad inmunodepresora o administración de medicamentos inmunodepresores, o enfermedad hepática crónica; o bien tenían 55 años o más, independientemente de las comorbilidades. En el ensayo se incluyeron sujetos sintomáticos con infección por SARS-CoV-2 confirmada por pruebas de laboratorio locales o pruebas en el lugar de atención y la aparición de síntomas dentro de los 7 días posteriores a la inscripción. Se excluyó del ensayo a los sujetos con COVID-19 grave que requerían oxígeno complementario u hospitalización.

La población ITT consistía en 385 sujetos aleatorizados para recibir una infusión intravenosa única de 500 mg de sotrovimab durante 15 minutos. La población de análisis principal, de la se que excluyó a 7 sujetos porque tenían el esquema de vacunación completo y eran inmunocompetentes (incumplimiento de criterio de inclusión/exclusión clave), consistió en 378 sujetos.

Al inicio, en la población de análisis principal, la mediana de edad era de 51 años (rango: de 15 a 90 años, incluidos 2 sujetos menores de 18 años); el 25% de los sujetos tenían 65 años o más y el 8%, más de 75 años; el 42% de los sujetos eran de sexo masculino; el 96% eran blancos, el 4% negros o afroestadounidenses y el 83% hispanos o latinos. El 48% de los sujetos recibieron sotrovimab dentro de los 3 días posteriores a la aparición de los síntomas de COVID-19, el 37%, dentro de los 4 a 5 días y el 14%, dentro de los 6 a 7 días. Los cuatro factores de riesgo predefinidos o comorbilidades más frecuentes fueron obesidad (63%), 55 años o más (42%), enfermedad pulmonar crónica (16%) y diabetes que requiere medicación (13%).

En la población de análisis principal, 5 (1,3%) de los 378 sujetos presentaron progresión de la COVID-19, definida como hospitalización durante más de 24 horas para el tratamiento intensivo de cualquier enfermedad o muerte por cualquier causa hasta el día 29. No se notificaron muertes hasta el día 29.

## 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

### Cómo se suministra

Sotrovimab inyectable 500 mg (62,5 mg/ml) es una solución estéril, sin conservantes, transparente, incolora o de color amarillo a marrón que se suministra en una caja que contiene un vial de vidrio de dosis única con un tapón de caucho (no fabricado con látex de caucho natural) y una tapa *flip-off* (NDC 0173-0901-86).

### Almacenamiento y manejo

Sotrovimab no contiene conservantes. Deseche la parte no utilizada.

Almacene los viales cerrados refrigerados a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) en la caja original. No los congele ni agite. Protéjalos de la luz.

El concentrado para solución de sotrovimab incluido en el vial no contiene conservantes y debe diluirse antes de la administración por vía intravenosa. La solución para infusión diluida de sotrovimab debe administrarse inmediatamente. Si no es posible la administración inmediata, almacene la solución para infusión diluida durante 24 horas como máximo a temperatura refrigerada (2 °C a 8 °C [36 °F a 46 °F]) o hasta 6 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C [77 °F]), incluido el tiempo de transporte e infusión. Si se refrigera, deje que la solución para infusión alcance la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos antes de su administración.

## 17 INFORMACIÓN PARA MONITOREO DEL PACIENTE

Como proveedor de atención médica, debe comunicar al paciente o a su cuidador la información incluida en la "HOJA INFORMATIVA PARA PACIENTES Y CUIDADORES" y entregarles una copia de la misma antes de proceder a la administración de sotrovimab. No obstante, si proporcionar esta información implica que se demorará la administración de sotrovimab a tal punto que pondría en peligro la vida del paciente, la información deberá proporcionarse al padre, madre o cuidador en cuanto sea factible después de la administración de sotrovimab.

### Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes que se han observado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxia, con la administración de sotrovimab. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad o anafilaxia clínicamente relevante, aconseje a los pacientes que alerten de inmediato al proveedor de atención médica. Informe a los pacientes que también se han notificado reacciones de hipersensibilidad más de 24 horas después de la infusión con el uso de anticuerpos monoclonales contra SARS-CoV-2 y que alerten de inmediato a su proveedor de atención médica en caso de presentar signos y síntomas de hipersensibilidad (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

## Registro de embarazos

Informe a las pacientes que existe un registro de embarazos para recopilar información sobre los desenlaces de los embarazos de las pacientes expuestas a sotrovimab durante la gestación (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1]*).

## **18 INFORMACIÓN DEL FABRICANTE**

La marca comercial es propiedad del grupo de empresas de GSK o se utiliza bajo licencia.



Fabricado por **GlaxoSmithKline LLC**

Philadelphia, PA 19104, Licencia de EE. UU. n.º 1727

Distribuido por **GlaxoSmithKline**

Durham, NC 27701

©2023 Grupo de empresas de GSK o su licenciante.

STR:9FS-HCP

Revisado: marzo de 2023

**REVOCADO**