

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS
AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (AUE)
No. 002M-AUE-DNFD



SEÑORES

Roche Central America & Caribbean

Una vez presentada su solicitud, le comunicamos que hemos aprobado la
"Autorización de Uso de Emergencia" al producto **CASIRIVIMAB E IMDEVIMAB**
120MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

a. Descripción.

Casirivimab e imdevimab son dos anticuerpos monoclonales neutralizantes de la IgG1 recombinante humana, producidos por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster Chino.

b. Composición.

Viales **multidosis** coenvasados de 1.332 mg – viales de 20 mL

Cada vial multidosis de casirivimab contiene 1.332 mg de casirivimab por 11,1 ml (120 mg/ml).

Cada vial multidosis de imdevimab contiene 1.332 mg de imdevimab por 11,1 ml (120 mg/ml).

Viales coenvasados de 300 mg de **un sólo uso** – viales de 6 mL

Cada vial contiene 300 mg de casirivimab por 2,5 ml (120 mg/ml).

Cada vial contiene 300 mg de imdevimab por 2,5 ml (120 mg/ml).

Lista de excipientes: L-Histidina, monohidrocloruro de L-Histidina monohidrato, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

c. Forma Farmacéutica.

Concentrado para solución para perfusión

Solución transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido con un pH de 6,0.

d. Vía de Administración.

Casirivimab e imdevimab es solo para perfusión intravenosa o inyección subcutánea.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

e. Mecanismo de acción

Casirivimab (IgG1 κ) e imdevimab (IgG1 λ) son dos anticuerpos monoclonales recombinantes humanos que no tienen modificadas las regiones Fc. Casirivimab e imdevimab se unen a epítomos no superpuestos del dominio de unión al receptor de la proteína spike (RBD) del SARS-CoV-2. Esto evita que el RBD se una al receptor ACE2 humano, evitando así la entrada del virus en las células.

f. Indicación

Casirivimab e imdevimab está indicado para:

- El tratamiento de enfermedad por COVID-19 en pacientes adultos y adolescentes de 12 años y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg, que no requieran suplemento de oxígeno y que tengan mayor riesgo de progresar a COVID-19 grave.
- La prevención de COVID-19 en pacientes adultos y adolescentes de 12 años y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg.

g. Posología y forma de administración

La administración se debe realizar en condiciones en las que sea posible el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad graves, como anafilaxia. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes después de la administración de acuerdo con la práctica médica local.

Posología

Tratamiento

La dosis en pacientes adultos y pacientes adolescentes de 12 años y mayores que pesen al menos 40 kg es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados como una única perfusión intravenosa o por inyección subcutánea. (Ver advertencias y precauciones, y propiedades farmacodinámicas). Casirivimab con imdevimab se deben administrar dentro de los 7 días posteriores al inicio de los síntomas de COVID19.

Prevención

Profilaxis tras la exposición

La dosis en pacientes adultos y pacientes adolescentes de 12 años y mayores que pesen al menos 40 kg es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados como una única perfusión intravenosa o por inyección subcutánea (ver tablas 1 y 2).

Casirivimab e imdevimab se deben administrar tan pronto como sea posible después del contacto con un caso de COVID-19.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Profilaxis previa a la exposición

La dosis inicial en pacientes adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que pesen al menos 40 kg es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados como una perfusión intravenosa única o inyección subcutánea (ver Tablas 1 y 2).

Se pueden administrar dosis posteriores de 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab como una única perfusión intravenosa o inyección subcutánea una vez cada 4 semanas hasta que no sea necesaria más profilaxis. No hay datos disponibles sobre dosis repetidas más allá de las 24 semanas (6 dosis).

Omisión de dosis

En caso de dosis repetidas para la profilaxis previa a la exposición, si se olvida una dosis de Casirivimab e imdevimab, se debe administrar lo antes posible. A partir de entonces, la pauta de administración se debe ajustar para mantener el intervalo apropiado entre dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis.

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de casirivimab e imdevimab en niños menores de 12 años. No hay datos disponibles.

Método de administración

Casirivimab e Imdevimab es solo para uso intravenoso o subcutáneo.

Perfusión intravenosa

Para instrucciones detalladas sobre la preparación y administración de casirivimab e imdevimab.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 1: Instrucciones de dilución recomendadas para casirivimab e imdevimab para perfusión intravenosa

Indicación	Dosis de casirivimab e imdevimab (total)	Volumen total por 1 dosis	Volumen a extraer de cada vial e inyectar en una bolsa de perfusión de 50-250 ml precargada de cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% para coadministración.
Tratamiento, profilaxis tras la exposición (dosis única), Profilaxis previa a la exposición (dosis inicial)	600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab	10 ml	2,5 ml de dos viales de un solo uso de 300 mg de casirivimab 2,5 ml de dos viales de un solo uso de 300 mg de imdevimab 5 ml de un vial multidosis de 1.332 mg de casirivimab 5 ml de un vial multidosis de 1.332 mg de imdevimab
Profilaxis previa a la exposición (dosis repetida)	300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab	5 ml	2,5 ml de un vial de un sólo uso de 300 mg de casirivimab. 2,5 ml de un vial de un sólo uso de 300 mg de imdevimab 2,5 ml de un vial multidosis de 1.332 mg de casirivimab 2,5 ml de un vial multidosis de 1.332 mg de imdevimab

La perfusión se debe administrar durante unos 20-30 minutos. La velocidad de perfusión se puede reducir, interrumpir o suspender si el paciente presenta cualquier signo de acontecimientos adversos asociados a la perfusión u otros acontecimientos adversos (Ver advertencias y precauciones).

Inyección subcutánea

Para instrucciones detalladas sobre la preparación y administración de casirivimab e imdevimab, (Ver precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones). Las inyecciones subcutáneas de casirivimab e imdevimab se deben realizar consecutivamente, cada una en un lugar de inyección diferente (la parte superior de los muslos, la parte superior externa de los brazos o el abdomen, evitando 5 cm alrededor del ombligo y la cintura).

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2: Preparación de casirivimab e imdevimab para Inyección Subcutánea

Indicación	Dosis	Volumen total por 1 dosis	Volumen a extraer de cada vial respectivamente para preparar 4 jeringas
Tratamiento, profilaxis tras la exposición (dosis única)	600 mg casirivimab y 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml de cada dos viales de <u>un sólo uso</u> de 300 mg de casirivimab. 2,5 ml de cada dos viales de <u>un sólo uso</u> de 300 mg de imdevimab.
Profilaxis previa a la exposición (dosis inicial)			2,5 ml (2x) de un vial <u>multidosis</u> de 1.332 mg de casirivimab. 2,5 ml (2x) de un vial <u>multidosis</u> de 1.332 mg de imdevimab.
Indicación	Dosis	Volumen total para 1 dosis	Volumen a extraer de cada vial respectivamente para preparar 2 jeringas
Profilaxis previa a la exposición (dosis repetida)	300 mg casirivimab y 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml de un vial de un <u>sólo uso</u> de 300 mg de casirivimab. 2,5 ml de un vial de un <u>sólo uso</u> de 300 mg de imdevimab. 2,5 ml de un vial <u>multidosis</u> de 1.332 mg de casirivimab. 2,5 ml de un vial <u>multidosis</u> de 1.332 mg de imdevimab.

h. Fabricante

Fabricante y Empacador Primario: Genentech Inc. Estados Unidos.

Empacador Secundario: F. Hoffman-La Roche S.A Kaiseraugst, Suiza.

Titular: F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basilea, Suiza, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.

i. Contraindicación

Hipersensibilidad a casirivimab o imdevimab o a alguno de los excipientes.

j. Advertencias y Precauciones

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Administración subcutánea para el tratamiento de COVID-19

La eficacia clínica de casirivimab e imdevimab cuando se administra por vía subcutánea para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 no se ha evaluado en los ensayos clínicos. La farmacocinética de casirivimab e imdevimab en las primeras 48 horas después de la administración subcutánea de 600 mg de cada anticuerpo monoclonal, indica exposiciones séricas más bajas en comparación con la administración intravenosa de la misma dosis. Se desconoce si las diferencias en la exposición sistémica inicial dan lugar a diferencias en la eficacia clínica. Se recomienda que la vía de administración subcutánea se utilice solo si la administración intravenosa no es factible y pudiera dar lugar a un retraso en el tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, con la administración de casirivimab e imdevimab. Si se presentan signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa o anafilaxia, se debe suspender inmediatamente la administración e iniciar el tratamiento con los medicamentos apropiados y/o cuidados de apoyo.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han observado reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) con la administración intravenosa de casirivimab e imdevimab.

Las RRP observadas en los estudios clínicos fueron en su mayoría de intensidad moderada y, por lo general, se observaron durante o dentro de las 24 horas posteriores a la perfusión. Los signos y síntomas frecuentemente notificados para estas reacciones incluyen náuseas, escalofríos, mareos (o síncope), erupción cutánea, urticaria y rubor. Sin embargo, las reacciones relacionadas con la perfusión pueden aparecer como acontecimientos graves o amenazantes para la vida y pueden incluir otros signos y síntomas.

Si ocurre una RRP, la perfusión se debe interrumpir, ralentizar o detener.

k. Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay datos o los datos son limitados sobre el uso de casirivimab e imdevimab en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales. Se sabe que los anticuerpos de inmunoglobulina G1 humana (IgG1) atraviesan la placenta. Se desconoce si la posible transferencia de casirivimab e imdevimab proporciona algún beneficio o riesgo para el feto en desarrollo. Sin embargo, en vista de la falta de reactividad cruzada con tejidos reproductivos o fetales en los estudios de reactividad cruzada tisular, no se esperan efectos negativos sobre el feto en desarrollo, ya que casirivimab e

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

imdevimab se dirigen directamente a la proteína spike del SARS-CoV-2. Casirivimab e imdevimab se debe usar durante el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para la madre y el feto considerando todos los factores de salud asociados. Si una mujer se queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe informar de que se desconoce cualquier riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si casirivimab e imdevimab se excretan en la leche materna, pero se sabe que la IgG materna está presente en la leche durante los primeros días después del nacimiento. Como casirivimab e imdevimab se dirigen directamente a la proteína spike del SARS-CoV-2 y en vista de la baja absorción sistémica tras la ingestión oral de anticuerpos, se puede considerar la administración de casirivimab e imdevimab durante la lactancia cuando esté clínicamente indicado.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad

I. Condiciones de almacenamiento y vida útil.

Vial cerrado: 2 años

Viales coenvasados de un solo uso de 300 mg

Después de la punción inicial: el medicamento se debe usar inmediatamente, cualquier producto restante se debe desechar.

Viales **multidosis** coenvasados de 1.332 mg

Después de la punción inicial:

Si no se usa inmediatamente, el producto se puede almacenar durante 16 horas en el vial a temperatura ambiente hasta 25 °C o no más de 48 horas refrigerado entre 2 °C y 8 °C. Más allá de estos tiempos y condiciones, el almacenamiento es responsabilidad del usuario.

Solución diluida para administración intravenosa

La solución requiere dilución previa a su administración. La solución para perfusión preparada se debe usar inmediatamente. Los datos de estabilidad química y física se han demostrado durante 20 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C) y 72 horas entre 2 °C y 8 °C. Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión se debe usar inmediatamente una vez preparada. Si no se usa de inmediato, los tiempos de almacenamiento y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

no excederían las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si está refrigerada, deje la bolsa de perfusión intravenosa a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de la administración.

Almacenamiento de jeringas para administración subcutánea

Las jeringas una vez preparadas se deben administrar inmediatamente. Los datos de estabilidad química y física se han demostrado durante 24 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C) y 72 horas entre 2 °C y 8 °C. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la preparación se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si está refrigerado, deje las jeringas a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 a 15 minutos antes de la administración.

m. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

No agitar.

Mantener los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver *Condiciones de almacenamiento y vida útil*.

n. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de casirivimab e imdevimab para perfusión intravenosa

Casirivimab e imdevimab debe ser preparado por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica:

1. Saque los viales de casirivimab e imdevimab del almacenamiento refrigerado y déjelos a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos antes de la preparación.
 - No exponer a calor directo.
 - No agitar los viales.
2. Inspeccione visualmente los viales de casirivimab e imdevimab para comprobar si existen partículas y decoloración antes de la administración. En caso de observar cualquiera de estas dos cosas, el vial se debe desechar y reemplazar por uno nuevo.
 - La solución para cada vial debe ser de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido.
3. Utilice una bolsa de perfusión intravenosa precargada [hecha de cloruro de polivinilo (PVC) o poliolefina (PO)] que contenga 50 ml, 100 ml, 150 ml o 250 ml de cloruro de sodio inyectable al 0,9% o de dextrosa inyectable al 5%.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

4. Use una jeringa y una aguja estéril, extraiga el volumen necesario de casirivimab e imdevimab de cada vial respectivamente e inyéctelo en una bolsa de perfusión precargada que contenga cloruro de sodio inyectable al 0,9% o dextrosa inyectable al 5% (*ver posología y forma de administración, Tabla 1*).
5. Mezcle suavemente la bolsa de perfusión invirtiéndola. No la sacuda.
6. Casirivimab e imdevimab no contiene conservantes y, por lo tanto, la solución para perfusión diluida se debe administrar inmediatamente.

Administración de casirivimab e imdevimab por perfusión intravenosa

- Reúna los materiales recomendados para la perfusión:
 - Equipo de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC), PVC revestido de polietileno (PE) o poliuretano (PU)
 - Filtro final de polietersulfona, polisulfona o poliamida en línea o adicional de 0,2 μm a 5 μm para administración intravenosa.
- Conecte el equipo de perfusión a la bolsa intravenosa.
- Prepare el equipo de perfusión.
- Administre la solución para perfusión completa en la bolsa mediante una bomba o por gravedad a través de una vía intravenosa que contenga un filtro final de polietersulfona, polisulfona o poliamida estéril, en línea o adicional de 0,2 μm a 5 μm para administración intravenosa.
- La solución para perfusión preparada no se debe administrar simultáneamente con ningún otro medicamento. Se desconoce la compatibilidad de la inyección de casirivimab e imdevimab con soluciones intravenosas y medicamentos distintos de cloruro de sodio inyectable al 0,9% o de dextrosa inyectable al 5%.
- Una vez completada la perfusión, enjuague el tubo con cloruro de sodio inyectable al 0,9% de dextrosa inyectable al 5% para asegurar la administración de la dosis requerida.
- Las personas deben ser monitorizadas después de la perfusión intravenosa de acuerdo con la práctica médica local.

Preparación de casirivimab e imdevimab para inyección subcutánea

Retire los viales de casirivimab e imdevimab del almacenamiento refrigerado y déjelos a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos antes de la preparación. No exponer a calor directo.

No agitar los viales.

Inspeccione visualmente los viales de casirivimab e imdevimab para comprobar si existen partículas y decoloración antes de la administración. En caso de observar cualquiera de estas dos cosas, el vial se debe desechar y reemplazar por uno nuevo. La solución para cada vial debe ser de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

1. Casirivimab e imdevimab se debe preparar utilizando el número adecuado de jeringas (*ver posología y forma de administración, Tabla 2*). Utilice jeringas de polipropileno de 3 ml o 5 ml con conexión luer y agujas de transferencia de calibre 21.
2. Use una jeringa y una aguja estéril, extraiga el volumen necesario de casirivimab e imdevimab de cada vial respectivamente en cada jeringa (*ver sección 4.2, Tabla 2*) para un total de 4 jeringas para la dosis total combinada de 1200 mg y un total de 2 jeringas para la dosis total combinada de 600 mg. Almacene cualquier producto restante como se indica en la Sección 6.3.
3. Reemplace la aguja de transferencia de calibre 21 por una aguja de calibre 25 o 27 para inyección subcutánea.
4. Este producto no contiene conservantes y, por lo tanto, las jeringas preparadas se deben administrar inmediatamente. Si no es posible la administración inmediata, almacene las jeringas preparadas de casirivimab e imdevimab entre 2 °C y 8 °C durante no más de 72 horas y a temperatura ambiente hasta 25 °C durante no más de 24 horas. Si está refrigerado, deje las jeringas a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 a 15 minutos antes de la administración.

Administración de casirivimab e imdevimab por inyección subcutánea

- Para la administración de 1 dosis de 1200 mg de casirivimab e imdevimab (600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab), reúna 4 jeringas (*ver posología y forma de administración, Tabla 2*) y prepare las inyecciones subcutáneas.
- Para la administración de casirivimab e imdevimab en dosis de 600 mg (300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab), reúna 2 jeringas (*ver posología y forma de administración, Tabla 2*) y prepare las inyecciones subcutáneas.
- Debido al volumen, administre las inyecciones subcutáneas de forma consecutiva, cada una en un lugar de inyección diferente, (en la parte superior del muslo, la parte superior externa de los brazos o el abdomen, excepto 5 cm alrededor del ombligo y la cintura).

Eliminación

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Se deben cumplir estrictamente los siguientes puntos con respecto al uso y eliminación de jeringas y otros objetos punzantes medicinales:

- Las agujas y jeringas nunca deben reutilizarse.
- Coloque todas las agujas y jeringas usadas en un recipiente para objetos punzantes (recipiente desechable a prueba de pinchazos).

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

La decisión de autorizar se basa en el reconocimiento de Autoridades Regulatorias Nacionales de Alto Estándar, Autoridades Regulatoras Nacionales Regionales o la lista de uso de emergencia de la OMS, las cuales han emitido su Autorización de Uso de Emergencia.

La Autorización de Uso de Emergencia otorgada a **CASIRIVIMAB E IMDEVIMAB 120MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN** no constituye un Registro Sanitario.

Fecha de emisión de Aprobación: 18 de marzo de 2022.

Duración de la Autorización.

La AUE otorgada será válida hasta cuando se promulgue una declaración del cese de la Emergencia Nacional, o se decida la cancelación por la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, ante circunstancias en que el uso constituya un riesgo a la salud de la población por encima del beneficio esperado.

[F] NOMBRE
LAU ROBINSON
ELVIA CARMEN
- ID 1-19-1389

Firmado digitalmente
por [F] NOMBRE LAU
ROBINSON ELVIA
CARMEN - ID 1-19-1389
Fecha: 2022.03.18
15:08:19 -05'00'

Mgtra. Elvia C. Lau R.
Directora Nacional de Farmacia y Drogas
Cédula: 1-19-1389



Fundamento legal:

Ley 66 de 10 de noviembre de 1947 que aprueba el Código Sanitario de la República de Panamá;
Ley 1 de 10 de enero de 2001 Sobre medicamentos y otros productos para la salud humana;
Decreto Ejecutivo No. 64 de 28 de enero de 2020;
Decreto Ejecutivo No. 834 de 30 de agosto de 2021;
Resolución No. 280 de 13 de octubre de 2021