



# **ANEXO I**

## **Bula Profissional de Saúde**

**Casirivimabe e imdevimabe****APRESENTAÇÕES**

**Casirivimabe + imdevimabe/ 11,1 ml:** solução para diluição para infusão.

Cada embalagem contém 2 frascos-ampola, sendo 1 frasco-ampola com 11,1 ml contendo 1.332 mg de casirivimabe (120 mg/ml), e 1 frasco-ampola com 11,1 ml contendo 1.332 mg de imdevimabe (120 mg/ml).

**Casirivimabe + imdevimabe/ 2,5 ml:** solução para diluição para infusão.

Cada embalagem contém 2 frascos-ampola, sendo 1 frasco-ampola com 2,5 ml contendo 300 mg de casirivimabe (120 mg/ml), e 1 frasco-ampola com 2,5 ml contendo 300 mg de imdevimabe (120 mg/ml).

**VIA INTRAVENOSA****USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 12 ANOS****COMPOSIÇÃO**

**Casirivimabe + imdevimabe/ 11,1 ml:**

**Princípio ativo – casirivimabe:** cada frasco-ampola contém 1.332 mg de casirivimabe em 11,1 ml.

**Princípio ativo – imdevimabe:** cada frasco-ampola contém 1.332 mg de imdevimabe em 11,1 ml.

**Casirivimabe + imdevimabe/ 2,5 ml:**

**Princípio ativo – casirivimabe:** cada frasco-ampola contém 300 mg de casirivimabe em 2,5 ml.

**Princípio ativo – imdevimabe:** cada frasco-ampola contém 300 mg de imdevimabe em 2,5 ml.

**Excipientes:** histidina, monoclórídato de histidina monoidratado, polissorbato 80, sacarose e água para injeção.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

As informações disponíveis nesta bula aplicam-se exclusivamente a casirivimabe e imdevimabe.

**1. INDICAÇÕES**

Casirivimabe e imdevimabe são indicados para o tratamento da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) em adultos e pacientes pediátricos (12 anos de idade ou mais) que não necessitam de suplementação de oxigênio, com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por laboratório e que apresentam alto risco de progressão para COVID-19 grave.

- Fatores de risco podem incluir, mas não são limitados a:
- Idade avançada.
- Obesidade.
- Doença cardiovascular, incluindo hipertensão.
- Doença pulmonar crônica, incluindo asma.
- Diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2.
- Doença renal crônica, incluindo aqueles em diálise.
- Doença hepática crônica.
- Imunossuprimido, com base na avaliação do prescritor. Os exemplos incluem: tratamento do câncer, transplante de medula óssea ou órgão, deficiências imunológicas, HIV (se mal controlado ou evidência de AIDS), anemia falciforme, talassemia e uso prolongado de medicamentos que resultam em enfraquecimento do sistema imunológico.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Resumo das propriedades clínicas relevantes

A eficácia de casirivimabe e imdevimabe em 799 pacientes ambulatoriais adultos com COVID-19 foi avaliada em um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, Estudo R10933-10987-COV-2067 (NCT04425629).<sup>1</sup> Os pacientes foram randomizados de maneira 1: 1: 1 para receber uma única infusão intravenosa (IV) de 2.400 mg da combinação de casirivimabe e imdevimabe (1.200 mg de cada), 8.000 mg da combinação de casirivimabe e imdevimabe (4.000 mg de cada), ou placebo (n = 266, n = 267, n = 266, respectivamente). Para serem elegíveis para inclusão, os indivíduos deveriam apresentar infecção pelo SARS-CoV-2 confirmada em laboratório, início dos sintomas da COVID-19  $\leq 7$  dias da randomização, manter a saturação de O<sub>2</sub>  $\geq 93\%$  respirando ar ambiente, não ter uso anterior ou atual de tratamentos putativos para COVID-19 (por exemplo, plasma convalescente, corticosteroides sistêmicos ou remdesivir) e não ter sido submetidos à hospitalização anterior ou atual para tratamento da COVID-19.

A duração do estudo foi de 28 dias para cada paciente. Ao longo do estudo, foram coletadas amostras de *swabs* nasofaríngeo (NP); informações sobre quaisquer visitas com atendimento médico ocorridas relacionadas à COVID-19 também foram coletadas.

Análise descritiva inicial sobre os desfechos virológicos foi conduzida nos primeiros 275 pacientes (grupo de análise 1). Para reproduzir de forma independente as análises descritivas conduzidas nos primeiros 275 pacientes, as análises virológicas primárias foram conduzidas nos próximos 524 pacientes (grupo de análise 2). As análises clínicas primárias foram conduzidas em toda a população de 799 pacientes. (grupo de análise 1/2).

Os dados demográficos e as características basais desses 3 grupos de análise são fornecidos na Tabela 1 abaixo.

**Tabela 1: Dados demográficos e características basais no estudo 1**

Parâmetro	Grupo de análise 1 n = 275	Grupo de análise 2 n = 524	Grupo de análise 1/2 n = 799
Idade média em anos (faixa)	44 (18 - 81)	41 (18 - 89)	42 (18 - 89)
% com mais de 50 anos	32	28	29
% com mais de 65 anos	7	7	7
% Mulheres	51	54	53
% Brancos	82	87	85
% Negros	13	7	9
% Asiáticos	1	2	2
% Etnia hispânica ou latina	56	48	50
% Alto risco <sup>a</sup> ( $\geq 81$ fator de risco para COVID-19 grave)	64	59	61
% Obesos	42	35	37
Duração mediana dos sintomas (dias)	3	3	3
Parâmetro virológico basal			
% Soronegativos	41	56	51
Média de log <sub>10</sub> cópias/ml	6,60	6,34	6,41
% Soropositivos	45	34	38
Média de log <sub>10</sub> cópias/ml	3,30	3,49	3,43
% Outros	14	11	11

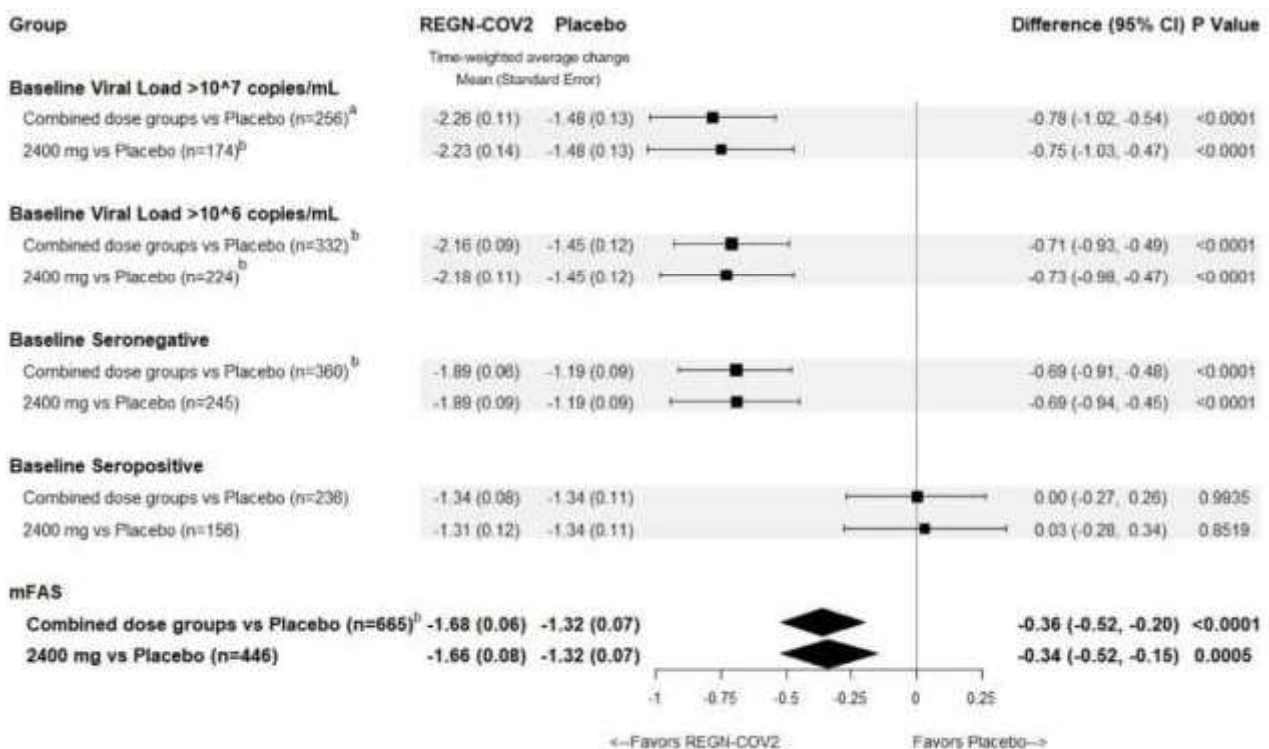
<sup>a</sup> O Estudo R10933-10987-COV-2067 definiu pacientes de alto risco com 1 ou mais dos seguintes fatores de risco: idade  $>50$  anos; IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup> coletado pela CRF de sinais vitais; doença cardiovascular, incluindo hipertensão; doença renal crônica, incluindo aqueles em diálise; doença pulmonar crônica, incluindo asma; doença metabólica crônica, incluindo diabetes; doença hepática crônica; e imunossuprimido, com base na avaliação do investigador. Os desfechos virológicos no grupo de análise 1 foram descritivos e foram testados prospectivamente de forma hierárquica

no grupo de análise 2; a hierarquia continuou a testar desfechos clínicos no grupo de análise 1/2.

Para todos os desfechos de eficácia, as análises foram conduzidas em um conjunto de análise completo modificado (mFAS) definido como indivíduos que tiveram um teste de reação em cadeia da polimerase quantitativa (RT-qPCR) positivo no período basal. No grupo de análise 2, o desfecho virológico primário foi a redução na carga viral diária ( $\log_{10}$  cópias/mL) do período basal até o dia 7 (medido como uma alteração média diária ponderada no tempo). O desfecho-chave clínico (grupo de análise 1/2) foi a proporção de pacientes que testou RT-qPCR positivo no início do estudo, necessitando de 1 ou mais visitas com atendimento médico (MAVs) associada a progressão da COVID-19.

Os desfechos virológicos descritivos no grupo de análise 1 foram testados hierarquicamente e confirmados no grupo de análise 2. Houve redução significativa na carga viral entre todos os pacientes tratados com casirivimabe e imdevimabe, conforme medido em amostras de NP por RT-qPCR quantitativa até o dia 7, consulte a Figura 1. A maior redução na carga viral foi observada entre os pacientes com alta carga viral no período basal ( $>10^6$  ou  $>10^7$  cópias/ml) e entre os pacientes que eram soronegativos no período basal, consulte a Figura 2.

**Figura 1: Redução na carga viral média diária ponderada no tempo ( $\log_{10}$  cópias/ml) até o dia 7 (mFAS, grupo de análise 1/2)**

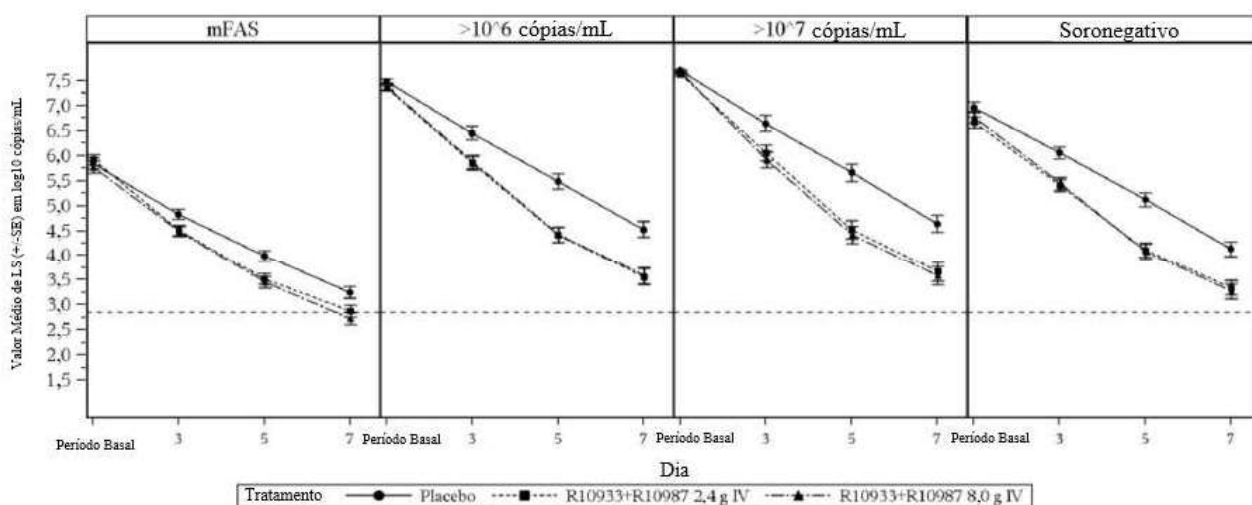


<sup>a</sup> Desfecho virológico primário

<sup>b</sup> Desfecho pré-especificado testado hierarquicamente

Soronegativo foi definido como nenhuma IgG antiespicular, IgA antiespicular e IgG antinucleocapsídeo mensurável e soropositivo foi definido como IgG antiespicular, IgA antiespicular e/ou IgG antinucleocapsídeo mensurável.

**Figura 2 : Valor de carga viral na escala Log<sub>10</sub> em cada visita até o dia 7 em amostras de nasofaringe (mFAS, grupo de análise 1/2)**



Embora a carga viral tenha sido usada para definir o desfecho primário nesse ensaio de Fase 2, os dados clínicos que demonstram que casirivimabe e imdevimabe podem ser eficazes vieram do desfecho secundário predefinido em visitas com atendimento médico (MAVs). As MAVs abrangeram hospitalizações, visitas a pronto-socorro, visitas de cuidados urgentes ou visitas de telessaúde/consultório médico. Uma proporção mais baixa de pacientes tratados com casirivimabe e imdevimabe tiveram MAVs, bem como hospitalização relacionada à COVID-19 e visitas ao pronto-socorro (PS) em comparação com placebo, consulte a Tabela 2. Os resultados do desfecho MAV foram sugestivos de uma relação dose-resposta relativamente fixa. A redução do risco absoluto para casirivimabe e imdevimabe em comparação com o placebo é maior em indivíduos com alto risco de hospitalização de acordo com os critérios de alto risco (Tabela 3 - Tabela 6).

**Tabela 2: Visitas com atendimento médico em todos os pacientes, mFAS, grupo de análise 1/2**

Tratamento	N	Eventos	Proporção de pacientes	Diferença de risco	95% CI
<b>Eventos de visitas com atendimento médico</b>					
Placebo	231	15	6,5%		
2400 mg de casirivimabe e imdevimabe	215	6	2,8%	-3,7%	-8,0%, 0,3%
Todas as doses de casirivimabe e imdevimabe	434	12	2,8%	-3,7%	-7,9%, -0,3%
<b>Eventos de hospitalização ou visitas ao pronto-socorro</b>					
Placebo	231	10	4,3%		
2400 mg de casirivimabe e imdevimabe	215	4	1,9%	-2,5%	-6,2%, 0,9%
Todas as doses de casirivimabe e imdevimabe	434	8	1,8%	-2,5%	-6,2%, 0,2%

O grupo de análise 1/2 é definido como os 665 pacientes incluídos na fase 1 e na fase 2 do COV-2067.

**Tabela 3: Visitas com atendimento médico em pacientes de alto risco, mFAS, grupo de análise 1/2**

Tratamento	N	Eventos	Proporção de pacientes	Diferença de risco	95% CI
<b>Eventos de visitas com atendimento médico</b>					
Placebo	142	13	9,2%		
2400 mg de casirivimabe e imdevimabe	134	3	2,2%	-6,9%	-13,2%, -1,3%
Todas as doses de casirivimabe e imdevimabe	266	7	2,6%	-6,5%	(-12,7%, -1,6%)
<b>Eventos de hospitalização ou visitas ao pronto-socorro</b>					
Placebo	142	9	6,3%		
2400 mg de casirivimabe e imdevimabe	134	2	1,5%	-4,8%	-10,4%, -0,1%
Todas as doses de casirivimabe e imdevimabe	266	5	1,9%	-4,5%	-10,0%, -0,5%

O grupo de análise 1/2 é definido como 665 pacientes incluídos na fase 1 e na fase 2 do COV-2067.

**Tabela 4: Visitas com atendimento médico em pacientes não de alto risco, mFAS, grupo de análise 1/2**

Tratamento	N	Eventos	Proporção de pacientes	Diferença de risco	95% CI
<b>Eventos de visitas com atendimento médico</b>					
Placebo	89	2	2,2%		
2400 mg de casirivimabe e imdevimabe	81	3	3,7%	1,5%	-13,5%, 16,4%
Todas as doses de casirivimabe e imdevimabe	168	5	3,0%	0,7%	-12,1%, 13,5%
<b>Eventos de hospitalização ou visitas ao pronto-socorro</b>					
Placebo	89	1	1,1%		
2400 mg de casirivimabe e imdevimabe	81	2	2,5%	1,3%	-13,7%, 16,3%
Todas as doses de casirivimabe e imdevimabe	168	3	1,8%	0,7%	-12,2%, 13,5%

**Tabela 5: Visitas com atendimento médico em pacientes soronegativos, mFAS, grupo de análise 1/2**

Tratamento	N	Eventos	Proporção de pacientes	Diferença de risco	95% CI
<b>Eventos de visitas com atendimento médico</b>					
Placebo	124	12	9,7%		
2400 mg de casirivimabe e imdevimabe	121	4	3,3%	-6,4%	-13,4%, -0,1%
Todas as doses de casirivimabe e imdevimabe	236	8	3,4%	-6,3%	-13,2%, -0,8%

Tratamento	N	Eventos	Proporção de pacientes	Diferença de risco	95% CI
<b>Eventos de visitas com atendimento médico</b>					
<b>Eventos de hospitalização ou visitas ao pronto-socorro</b>					
Placebo	124	7	5,6%		
2400 mg de casirivimabe e imdevimabe	121	3	2,5%	-3,2%	-15,7%, 9,3%
Todas as doses de casirivimabe e imdevimabe	236	6	2,5%	-3,1%	-13,9%, 7,8%

**Tabela 6: Visitas com atendimento médico em pacientes soropositivos, mFAS, grupo de análise 1/2**

Tratamento	N	Eventos	Proporção de pacientes	Diferença de risco	95% CI
<b>Eventos de visitas com atendimento médico</b>					
Placebo	83	2	2,4%		
2400 mg de casirivimabe e imdevimabe	73	2	2,7%	0,3%	-6,1%, 7,4%
Todas as doses de casirivimabe e imdevimabe	153	3	2,0%	-0,4%	-6,8%, 4,0%
<b>Eventos de hospitalização ou visitas ao pronto-socorro</b>					
Placebo	83	2	2,4%		
2400 mg de casirivimabe e imdevimabe	73	1	1,4%	-1,0%	-16,6%, 14,6%
Todas as doses de casirivimabe e imdevimabe	153	1	0,7%	-1,8%	-15,0%, 11,6%

O tempo mediano para a melhora dos sintomas, conforme registrado em um diário de sintomas cotidianos específico do estudo, foi de 5 dias para pacientes tratados com casirivimabe e imdevimabe, com 1 ou mais fatores de risco, em comparação com 7 dias para pacientes tratados com placebo no grupo de análise 1/2. O tempo mediano para melhora dos sintomas, conforme registrado em um diário de sintomas cotidiano específico do estudo, foi de 5 dias para pacientes tratados com casirivimabe e imdevimabe, com 2 ou mais fatores de risco, em comparação com 11 dias para indivíduos tratados com placebo. Os sintomas avaliados foram febre, calafrios, dor de garganta, tosse, falta de ar / dificuldade para respirar, náusea, vômito, diarreia, dor de cabeça, olhos vermelhos / lacrimejantes, dores no corpo, perda de paladar / olfato, fadiga, perda de apetite, confusão, tontura, pressão/aperto no peito, dor no peito, dor de estômago, erupção na pele, espirros, esputo / catarro, coriza. A melhora dos sintomas foi definida como sintomas classificados como moderados ou graves no período basal sendo classificados como leves ou ausentes, e os sintomas classificados como leves ou ausentes no período basal sendo classificados como ausentes.

### Referências bibliográficas

1. Summary of R10933-10987-COV-2067 analyses group 1/2 and group 2 of phase 1 and 2 data

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Resumo das propriedades farmacológicas relevantes

##### Mecanismo de ação

Casirivimabe e imdevimabe são uma combinação de dois anticorpos monoclonais (mAbs) de IgG1 humana recombinantes que não são modificados nas regiões Fc, onde cada anticorpo tem como alvo a proteína espicular do SARS-CoV-2. Casirivimabe e imdevimabe exibem atividade de neutralização com concentração de 31,0pM (0,005 µg/mL), proporcionando inibição de 50% da infecção viral em um ensaio de redução de placa (PRNT50). Casirivimabe e imdevimabe ligam-se aos epítomos não sobrepostos do domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína espicular. O bloqueio da interação da proteína espicular com a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) leva à inibição da infecção das células hospedeiras.

##### Atividade antiviral

Em um ensaio de neutralização de vírus SARS-CoV-2 em células Vero E6, casirivimabe, imdevimabe e casirivimabe e imdevimabe neutralizaram o SARS-CoV-2 (isolado USA-WA1/2020), com concentração de 37,4pM (0,006 µg/mL), 42,1pM (0,006 µg/mL) e 31,0pM (0,005 µg/mL), respectivamente, proporcionando inibição de 50% da infecção viral em um ensaio de redução de placa (PRNT50).

O efeito *in vivo* de casirivimabe e imdevimabe foi avaliado em macacos *rhesus* e *hamsters* sírios dourados. A administração terapêutica de casirivimabe e imdevimabe a 25 mg/kg ou 150 mg/kg em macacos *rhesus* infectados com SARS CoV-2 resultou em depuração viral acelerada em *swabs* nasofaríngeos e *swabs* orais, bem como patologia pulmonar reduzida, em relação aos animais tratados com placebo. A administração terapêutica de casirivimabe e imdevimabe em doses de 5 mg/kg e 50 mg/kg em *hamsters* infectados com SARS-CoV-2 proporcionou um benefício terapêutico demonstrado pela perda de peso limitada em relação aos animais tratados com placebo.

##### Resistência antiviral

Há risco potencial de falha do tratamento por causa do desenvolvimento de variantes virais que são resistentes à combinação casirivimabe + imdevimabe.

Variantes virais de escape foram identificadas após duas passagens em cultura de células de VSV recombinante que codifica a proteína espicular do SARS-CoV-2 na presença de casirivimabe ou imdevimabe individualmente, mas não após duas passagens na presença da combinação casirivimabe + imdevimabe. As variantes que mostraram suscetibilidade reduzida ao casirivimabe individualmente incluíram substituições de aminoácidos de proteína espicular de K417E (182 vezes), K417N (7 vezes), K417R (61 vezes), Y453F (>438 vezes), L455F (80 vezes), E484K (25 vezes), F486V (>438 vezes) e Q493K (>438 vezes). As variantes que mostraram suscetibilidade reduzida ao imdevimabe individualmente incluíram substituições de K444N (>755 vezes), K444Q (>548 vezes), K444T (>1033 vezes) e V445A (>548 vezes). As variantes que mostraram suscetibilidade reduzida a combinação de casirivimabe + imdevimabe incluíram substituições de K444T (6-vezes) e V445A (5-vezes).

Em ensaios de neutralização que utilizam VSV pseudotipado com 39 diferentes variantes da proteína espicular do SARS-CoV-2 em circulação, as variantes que mostraram neutralização reduzida ao casirivimabe individualmente incluíram as substituições de Q409E (4 vezes), G476S (5 vezes) e S494P (5 vezes). As variantes que mostraram neutralização reduzida ao imdevimabe individualmente incluiu a substituição de N439K (463 vezes). Todas as variantes testadas mantiveram a suscetibilidade à combinação casirivimabe + imdevimabe.

O impacto das mutações individuais, identificadas na variante B.1.1.7 do Reino Unido ou na variante B.1.351 da África do Sul, na potência de neutralização dos anticorpos monoclonais (mAbs) individuais e a combinação casirivimabe + imdevimabe foram avaliadas no ensaio de neutralização pseudovírus baseado em VSV. A combinação casirivimabe + imdevimabe manteve sua capacidade de neutralização altamente potente contra as variantes B.1.1.7 e B.1.351. Ambos os mAbs individuais mantiveram a sua potência contra a variante B.1.1.7. O imdevimab manteve sua potência contra a variante B.1.351.

No estudo clínico R10933-10987-COV-2067, os dados interinos indicaram apenas uma variante (G446V) ocorrendo em uma fração alélica ≥15%, que foi detectada em 3/66 indivíduos que tinham dados de sequenciamento de nucleotídeos, cada um em um único momento (dois no período basal em indivíduos do grupo placebo e 2.400 mg do grupo de combinação casirivimabe + imdevimabe, e um no dia 25 em um indivíduo do grupo de combinação de 8.000 mg de casirivimabe + imdevimabe). A variante G446V reduziu a suscetibilidade ao imdevimabe em 135 vezes em comparação com o tipo selvagem em um ensaio de neutralização de pseudopartículas de VSV, mas manteve a suscetibilidade ao casirivimabe e à combinação de casirivimabe + imdevimabe.



É possível que as variantes associadas à resistência à combinação de casirivimabe + imdevimabe possam apresentar resistência cruzada a outros mAbs que visam o domínio de ligação ao receptor do SARS-CoV-2. O impacto clínico não é conhecido.

#### Atenuação de resposta imune

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

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a casirivimabe ou imdevimabe ou a qualquer um dos excipientes da fórmula.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### **Rastreabilidade**

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do lote do produto administrado devem estar claramente registrados (ou indicados) no prontuário médico do paciente.

### **Hipersensibilidade incluindo reações relacionadas à infusão**

Existe potencial para reações de hipersensibilidade grave, que incluem anafilaxia, com a administração de casirivimabe e imdevimabe. Se ocorrerem sinais ou sintomas de reação de hipersensibilidade ou anafilaxia clinicamente significativa, interrompa imediatamente a administração e inicie os medicamentos apropriados e/ou tratamento de suporte.

Foram observadas reações relacionadas à infusão com a administração de casirivimabe e imdevimabe. Essas reações podem ser graves ou fatais. Os sinais e sintomas de reações relacionadas à infusão podem incluir febre, dificuldades para respirar, redução na saturação de oxigênio, calafrios, náusea, arritmia (por exemplo fibrilação atrial, taquicardia, bradicardia), dor ou desconforto no peito, fraqueza, alteração do estado mental, dor de cabeça, broncoespasmo, hipotensão, hipertensão, angioedema, irritação da garganta, erupção cutânea, que inclui urticária, prurido, mialgia, tontura, fadiga e sudorese. Se ocorrer uma reação relacionada à infusão, considere desacelerar ou interromper a infusão e administrar medicações apropriadas e/ou tratamentos de suporte.

### **Gravidez**

**Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Não existem ou são limitados os dados sobre a utilização de casirivimabe e imdevimabe em mulheres grávidas. Os estudos de toxicidade reprodutiva em animais não foram concluídos, no entanto, em um estudo de reatividade cruzada de tecidos com casirivimabe e imdevimabe em tecidos fetais humanos, não foi detectada ligação que suscite preocupação clínica. Os anticorpos IgG1 humana são conhecidos por atravessar a barreira placentária; portanto, casirivimabe e imdevimabe têm o potencial de serem transferidos da mãe para o feto em desenvolvimento. Não se sabe se a possível transferência de casirivimabe e imdevimabe fornece algum benefício de tratamento ou risco para o feto em desenvolvimento. Casirivimabe e imdevimabe devem ser usados durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial para a mãe e o feto, considerando todos os fatores de saúde associados.

### **Amamentação**

Não existem dados disponíveis sobre a presença de casirivimabe e/ou imdevimabe no leite humano ou no leite animal, os efeitos para o lactente ou os efeitos do medicamento na produção de leite. Sabe-se que a IgGs humana são excretadas no leite materno durante os primeiros dias após o nascimento e que diminuem para baixas concentrações logo em seguida. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe em relação a casirivimabe e a imdevimabe e quaisquer efeitos adversos potenciais sobre a criança amamentada resultantes de casirivimabe e de imdevimabe ou da condição materna subjacente. Indivíduos com COVID-19 e que estão amamentando devem seguir as práticas de acordo com as diretrizes clínicas para evitar a exposição do bebê à COVID-19.

### **Fertilidade**

Não foram realizados estudos de fertilidade.

### **Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Casirivimabe e imdevimabe não exercem ou exercem influência negligenciável sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Até o momento, não há informações de que casirivimabe e imdevimabe possam causar *doping*.

**Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram realizados estudos de interação. Casirivimabe e imdevimabe são anticorpos monoclonais que não são excretados por via renal ou metabolizados pelas enzimas do citocromo P450; portanto, as interações com medicamentos concomitantes que são excretados por via renal ou que são substratos, indutores ou inibidores das enzimas do citocromo P450 são improváveis.

### Resposta imunológica

A administração concomitante de casirivimabe e imdevimabe com vacinas para COVID-19 não foi estudada.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C na embalagem original para proteger da luz.

**NÃO CONGELE. NÃO AGITE.**

### **Prazo de validade\***

\* O prazo de validade aprovado para o uso emergencial é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

### **Descarte**

Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requerimentos locais.

**Após aberto, o medicamento deve ser diluído e infundido imediatamente.**

**Após diluição, a solução pode ser armazenada por até 4 horas em temperatura ambiente (até 25 °C) ou refrigerada entre 2 °C a 8 °C por até 36 horas.**

Solução cristalina a ligeiramente opalescente e incolor a amarela pálida com um pH de 6,0.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O tratamento com casirivimabe e imdevimabe deve ser iniciado e monitorado por um profissional da saúde qualificado. O tratamento deve ser somente administrado em condições onde o profissional de saúde tem acesso imediato para o tratamento de uma reação grave relacionada à infusão, como anafilaxia.

### Limitação em pacientes com COVID-19 grave

Os anticorpos monoclonais como casirivimabe e imdevimabe, podem estar associados a piora nos desfechos clínicos quando administrados em pacientes hospitalizados com COVID-19 que necessitam de suplementação de oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica.

## Posologia

### Recomendação de dosagem

A dose recomendada de casirivimabe e imdevimabe é 1.200 mg de casirivimabe e 1.200 mg de imdevimabe administrados como uma infusão intravenosa única.

### Duração e monitoramento do tratamento

Administre casirivimabe e imdevimabe como uma infusão intravenosa por meio de um catéter intravenoso que contém um filtro estéril de 0,2 micron, em linha ou adicionado.

A taxa de infusão pode ser diminuída ou interrompida se o paciente desenvolver quaisquer sinais de eventos associados à infusão ou a outros eventos adversos. Os pacientes devem ser monitorados durante a infusão e por, pelo menos, uma hora após a conclusão da infusão (vide item “5. Advertências e Precauções”).

### Método de administração

Casirivimabe e imdevimabe destinam-se à administração por infusão intravenosa. **Não administrar como injeção intramuscular (IM) ou injeção subcutânea (SC).**

### Instruções para diluição

Casirivimabe e imdevimabe destinam-se apenas a administração única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduo deve ser eliminado de acordo com requerimentos locais.

Casirivimabe e imdevimabe devem ser preparados por um profissional da saúde, utilizando técnica asséptica:

1. Retire os frascos de casirivimabe e imdevimabe do armazenamento refrigerado e deixe atingir a temperatura ambiente, por aproximadamente, 20 minutos antes do preparo. Não exponha ao calor direto. Não agite os frascos.
2. Inspeção os frascos de casirivimabe e imdevimabe visualmente quanto a material particulado e descoloração antes da administração. Caso seja observada alguma alteração, o frasco deve ser descartado e um novo frasco utilizado. A solução contida em cada frasco deve ser cristalina a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido.
3. Obtenha uma bolsa de infusão IV pré-preenchida que contenha 50 mL, 100 mL, 150 mL ou 250 mL de cloreto de sódio a 0,9% para injeção.
4. Retire 10 ml de casirivimabe e 10 ml de imdevimabe de cada frasco respectivamente usando duas seringas separadas, e os dilua juntos na bolsa de infusão pré-preenchida que contém cloreto de sódio a 0,9% para injeção, consulte a Tabela 7. Descarte qualquer produto remanescente no frasco.
5. Inverta cuidadosamente a bolsa de infusão com as mãos aproximadamente 10 vezes para misturar. Não agite. Este produto não contém conservantes, e, portanto, a solução diluída para infusão deve ser administrada imediatamente. Se a administração imediata não for possível, armazene a solução para infusão diluída de casirivimabe e imdevimabe no refrigerador entre 2 °C e 8 °C, no máximo, por 36 horas ou em temperatura ambiente até 25 °C (77 °F), no máximo, por 4 horas. Se refrigerada, deixe a solução para infusão atingir a temperatura ambiente por, aproximadamente, 30 minutos antes da administração.

**Tabela 7: Dosagem recomendada e instruções de diluição e administração de casirivimabe e imdevimabe para infusão intravenosa (IV)**

<b>Casirivimabe e Imdevimabe, dose de 2400<sup>a</sup> mg. Adicione:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 10 mL de casirivimabe (1 frasco de 11,1 mL ou 4 frascos de 2,5 mL) e</li><li>• 10 mL de imdevimabe (1 frasco de 11,1 mL ou 4 frascos de 2,5 mL)</li></ul> <b>Para um total de 20 mL em bolsa de infusão pré-preenchida com cloreto de sódio a 0,9% e administre de acordo com as instruções abaixo<sup>b</sup></b>		
<b>Tamanho de bolsa de infusão pré-preenchida com cloreto de sódio a 0,9%</b>	<b>Taxa Máxima de Infusão</b>	<b>Tempo Mínimo de Infusão</b>
50 mL	210 mL/hr	20 minutos
100 mL	360 mL/hr	20 minutos
150 mL	510 mL/hr	20 minutos
250 mL	540 mL/hr	30 minutos

<sup>a</sup>1.200 mg de casirivimabe e 1200 mg de imdevimabe devem ser adicionados na mesma bolsa de infusão e administrados juntos como uma única infusão intravenosa.

<sup>b</sup>Após finalizada a infusão, lavar com cloreto de sódio a 0,9% para injeção

### **Populações especiais**

#### *Comprometimento renal*

Não é recomendado ajuste de dose a pacientes com comprometimento renal.

#### *Comprometimento hepático*

A farmacocinética de casirivimabe e imdevimabe não foi avaliada em pacientes com comprometimento hepático. Não se sabe se o ajuste de dose é apropriado em pacientes com comprometimento.

#### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de casirivimabe e imdevimabe em crianças com 12 anos ou menos ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis. Não é recomendado ajuste de dose a pacientes pediátricos com mais de 12 anos de idade.

#### *População Geriátrica*

Não é necessário o ajuste de dose a pacientes com 65 anos ou mais.

#### *Incompatibilidades*

Na ausência de estudos de compatibilidade, esse medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Resumo do perfil de segurança**

No geral, mais de 2.100 indivíduos foram expostos a casirivimabe e imdevimabe por via intravenosa em estudos clínicos, incluindo voluntários saudáveis e pacientes.

A segurança de casirivimabe e imdevimabe é baseada na análise de dados do Estudo R10933-10987-COV-2067, um estudo clínico de Fase I/II randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em adultos ambulatoriais com sintomas da COVID-19 leves a moderados que tiveram amostra coletada para a primeira determinação positiva da infecção viral por SARS-CoV-2 dentro de 3 dias antes do início da infusão. Os indivíduos foram tratados com uma única infusão de 2.400 mg (1.200 mg de casirivimabe e 1.200 mg de imdevimabe) (n = 258) ou 8.000 mg (4.000 mg de casirivimabe e 4.000 mg de imdevimabe) (n = 260) ou placebo (n = 262). Os eventos adversos coletados foram reações relacionadas à infusão e reações de hipersensibilidade de gravidade moderada ou superior até o dia 29, todos eventos adversos graves (EAGs); e apenas na fase 1, todos os eventos adversos emergentes do tratamento de grau 3 e 4.

Eventos adversos graves foram relatados em 4 indivíduos (1,6%) no grupo de casirivimabe e imdevimabe a 2.400 mg, 2 indivíduos (0,8%) no grupo de casirivimabe e imdevimabe a 8.000 mg e 6 indivíduos (2,3%) no grupo de placebo.

Nenhum dos EAGs foi considerado relacionado ao medicamento do estudo. EAGs que foram relatados como eventos adversos de grau 3 ou 4 foram pneumonia, hiperglicemia, náusea e vômitos (2.400 mg de casirivimabe e imdevimabe), obstrução intestinal e dispneia (8.000 mg de casirivimabe e imdevimabe) e COVID-19, pneumonia e hipóxia (placebo). Casirivimabe e imdevimabe não estão autorizados na dose de 8.000 mg (4.000 mg de casirivimabe e 4.000 mg de imdevimabe).

### Resumo tabulado das reações adversas

A Tabela 8 mostra as reações adversas classificadas por categorias de classe de sistema orgânico e frequência, utilizando a seguinte convenção: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 8: Lista tabelada das reações adversas**

Classe de sistema orgânico	Frequência	Reação adversa
Lesões, intoxicação e complicações do procedimento	Incomum	Reações relacionadas à infusão <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Os sintomas relatados como reações relacionadas a infusão (IRRs) são descritos abaixo em “Hipersensibilidade incluindo anafilaxia e reações relacionadas à infusão”.

### Descrição das reações adversas selecionadas

#### Hipersensibilidade incluindo anafilaxia e reações relacionadas à infusão

Reações relacionadas à infusão, de grau 2 ou gravidade superior, foram relatadas em 4 indivíduos (1,5%) no braço de 8.000 mg (4.000 mg de casirivimabe e 4.000 mg de imdevimabe). Esses eventos de reações relacionadas à infusão foram de gravidade moderada e incluíram pirexia, calafrios, urticária, prurido, dor abdominal e rubor. Uma reação relacionada à infusão (náusea) foi relatada no braço de placebo, e nenhuma foi relatada no braço de 2.400 mg (1.200 mg de casirivimabe e 1.200 mg de imdevimabe).

Em dois indivíduos que receberam a dose de 8.000 mg de casirivimabe e imdevimabe, as reações relacionadas à infusão (urticária, prurido, rubor, pirexia, falta de ar, aperto no peito, náusea e vômito) resultaram na descontinuação permanente da infusão. Todos os eventos foram resolvidos (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Uma reação anafilática foi relatada no programa clínico. O evento começou dentro de 1 hora após a conclusão da infusão e exigiu tratamento que incluía epinefrina. O evento foi resolvido.

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

## 10. SUPERDOSE

Não há experiência em humanos de superdosagem aguda com casirivimabe e imdevimabe. Doses de até 8.000 mg (4.000 mg de casirivimabe e 4.000 mg de imdevimabe, mais de três vezes a dose recomendada) foram administradas em estudos clínicos sem toxicidade limitante da dose. O tratamento da superdosagem deve consistir em medidas gerais de suporte, que incluem monitoramento dos sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. Não há antídoto específico para superdosagem de casirivimabe e imdevimabe.

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

MS-1.0100.XXXX

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz - CRF-RJ nº 6942

Fabricado por: Genentech Inc, Hillsboro, EUA.

Embalado por: F. Hoffmann–La Roche, Kaiseraugst, Suíça.

Importado por: **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

Est. dos Bandeirantes, 2.020 CEP 22775-109 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

**Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289**  
**www.roche.com.br**



**USO RESTRITO A HOSPITAIS.**  
**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

**Esta bula foi aprovada para uso emergencial pela ANVISA em (dia/mês/ano).**  
V.001\_Prof



# **ANEXO II**

**Embalagem  
primária e  
secundária  
casirivimabe +  
imdevimabe 6 mL**