



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-36531676-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-36531676-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma mAbxience SAU solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal autorizada Bajo Condiciones Especiales denominada COVIFAB / INMUNOGLOBULINAS EQUINAS FRAGMENTOS F (ab')₂ ANTI SARS CoV-2, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE / 30mg/ml, aprobada por Certificado N° 59.357.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Disposición N° 4622/12, Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en la Disposición 4622/2012.

Que motiva el cambio de prospectos solicitado, la obtención de resultados de estudios de estabilidad que amplían los tiempos de uso de la solución para infusión (Protocolo N° AS-ST-21-01 y su correspondiente informe). Los cambios de estabilidad que surgen a partir de dicho protocolo se ven reflejados en el prospecto.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma mAbxience SAU, propietaria de la Especialidad Medicinal denominada autorizada Bajo Condiciones Especiales denominada COVIFAB / INMUNOGLOBULINAS EQUINAS FRAGMENTOS F (ab²) ANTI SARS CoV-2, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE / 30mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-37950982-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 59.357, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición y conjuntamente con el prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-36531676-APN-DGA#ANMAT

Mb

rl

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.05.27 17:35:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.27 17:35:43 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

COVIFAB®

INMUNOGLOBULINAS EQUINAS FRAGMENTOS F(ab')₂ ANTI SARS CoV-2

30 mg/ml - SOLUCIÓN INYECTABLE

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Para administración por infusión intravenosa

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta Bajo Receta

Uso hospitalario exclusivo

FÓRMULA

Cada vial contiene:

Proteínas totales (equinas)*: 150 mg

Excipientes:

Cloruro de sodio 45 mg, ácido Clorhídrico ó hidróxido de sodio c.s.p. pH 6,0 – 7,0, Agua calidad inyectable c.s.p. 5 ml.

*Puede contener Fenol hasta 12,5 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Tratamiento contra el SARS-CoV-2, agente etiológico de COVID-19.
Código ATC: J06AAX

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

CoviFab® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de curso moderado a severo causada por el agente viral SARS-CoV-2.

La utilidad de CoviFab® en el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19 de curso leve a moderado en el ámbito ambulatorio no ha sido demostrada.

DocuSigned by:

Patricia Biron

0203E68A295C4CC...

POSOLÓGIA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La administración de CoviFab® es exclusivamente por infusión intravenosa dentro de un ámbito hospitalario supervisada por un médico con experiencia.

En pacientes adultos con enfermedad de moderada a severa se recomienda realizar dos administraciones intravenosas de 4mg/kg separadas por un intervalo de 48 horas.



PROYECTO DE PROSPECTO

Modo de administración

Antes de la preparación de la infusión, es necesario equilibrar el vial del CoviFab® a temperatura ambiente

Los viales deben utilizarse para preparar una solución para infusión intravenosa en 100 ml de solución salina (cloruro de sodio al 0,9%).

Los viales sin abrir pueden permanecer a temperatura ambiente hasta un máximo de 24 horas. No congele la solución de infusión ya preparada.

La bolsa de infusión preparada de CoviFab® puede almacenarse a temperatura ambiente durante un tiempo de hasta 5 horas, y posteriormente puede guardarse en heladera (entre 2°C y 8°C) hasta un tiempo de 72 horas desde preparada.

No utilizar los viales si el suero está turbio ó presenta partículas.

No agitar ni congelar los viales.

CoviFab® es para administración en infusión intravenosa. NO ADMINISTRAR EN BOLO INTRAVENOSO.

No se debe combinar, diluir o administrar CoviFab® junto a otros medicamentos en la misma infusión.

Preparación de la solución para la infusión

- Una técnica aséptica debe ser estrictamente ejecutada durante todo el procedimiento de preparación. Retirar de la heladera los viales indicados, y dejar que se equilibren a temperatura ambiente durante 10-15 minutos.
- Luego de transcurridos los 10-15 minutos, comenzar la preparación.
- Quitar y descartar de la bolsa de solución fisiológica, con una jeringa y aguja estéril, el volumen que se corresponda con la cantidad de CoviFab® que se calculó como dosis a administrar.
- Desechar la jeringa y aguja en un contenedor de objetos cortopunzantes.
- Limpiar la parte superior de cada vial con alcohol al 70% utilizando una gasa estéril antes de perforar el vial y dejar que seque al aire.
- Invertir suavemente el vial aproximadamente 5 veces antes de extraer el contenido. NO AGITAR LOS VIALES.
- Retirar el volumen necesario de cada vial en forma aséptica con una jeringa estéril de 5 ml (utilizar una jeringa y una aguja estéril nueva por vial), acorde al cálculo de dosis realizado tal como se explicó más arriba, y transferir a la bolsa que contiene solución fisiológica 0,9%.
- Quitar la aguja y la jeringa; desechar inmediatamente como una sola unidad en un contenedor de objetos punzocortantes.

DocuSigned by:
Patricia Biron
0203E88A299C4CC...



PROYECTO DE PROSPECTO

Es fundamental cuidar lo siguiente:

No permitir que la aguja toque ninguna superficie contaminada.

No reutilizar una jeringa, incluso si se cambia la aguja.

No tocar la parte superior del vial después de la desinfección con alcohol 70% (alcohol isopropílico o etanol).

- Homogenizar la solución invirtiéndola suavemente unas 10-15 veces. Transportar la bolsa de infusión ya preparada junto con la guía de infusión hasta el sector donde se realizará en el paciente acorde a los procedimientos internos de la institución. El traslado de la medicación debe realizarse procurando no hacer movimientos bruscos.
- Administrar la infusión de 100 ml a una velocidad de 2 ml/min.
- CoviFab® debe administrarse lo más pronto posible luego del diagnóstico de la enfermedad y de la clasificación clínica que determine el curso severo de COVID-19.

Poblaciones especiales

Embarazo: no se han realizado estudios adecuados en mujeres embarazadas. Por lo tanto no se conoce si CoviFab® puede causar daño fetal cuando se administra durante la gestación. En consecuencia, no se recomienda utilizar CoviFab® durante el embarazo y su uso quedaría a criterio del médico si considera que el beneficio potencial supera el riesgo tanto para la madre como para el feto.

Lactancia: se desconoce si CoviFab® se excreta en la leche materna. Debido a que varios medicamentos son excretados en la leche materna y como no se conoce el potencial de eventos adversos en los niños durante la lactancia, se deberá decidir si se interrumpe la lactancia o si es conveniente no utilizar este medicamento, teniendo en cuenta el balance entre el beneficio para la madre y los riesgos para el bebé.

Pediatría: no se han realizado estudios adecuados en la población pediátrica. CoviFab® es para el tratamiento exclusivo de adultos mayores de 18 años.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo.

DocuSigned by:
Patricia Biron
0203E68A295C4CC...

No debe administrarse en pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad o reacciones anafilácticas atribuibles a anteriores administraciones de CoviFab® o a otros productos que contengan proteínas de origen equino.



PROYECTO DE PROSPECTO

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

CoviFab® es una solución de fragmentos de anticuerpos contra una estructura del SARS-CoV-2 cuyo origen es equino. Aunque CoviFab® en su proceso de manufactura ha sido procesado para reducir la presencia de inmunoglobulinas equinas completas a niveles prácticamente indetectables, al administrarse por vía intravenosa podría causar reacciones de hipersensibilidad/anafilácticas.

Los profesionales de la salud que administren CoviFab® deben controlar y monitorear a los pacientes sobre signos y síntomas compatibles con reacciones anafilácticas durante el tiempo de la infusión. Se recomienda suspender la administración en caso de desarrollar erupción cutánea generalizada, taquicardia, disnea, hipotensión arterial, entre otras manifestaciones de anafilaxia. Durante el ensayo clínico de fase 2/3 con la administración de CoviFab® sobre 119 pacientes tratados no se observó ninguna reacción anafiláctica.

Insuficiencia renal y hepática

No hay evidencia sobre la seguridad de la administración de CoviFab® en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos de uso concomitante.

En sujetos que reciben tratamiento con medicamentos inmunosupresores es posible que reacciones contra CoviFab® aparezcan más tardíamente.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de CoviFab® en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si CoviFab® se excreta en la leche materna.

Fertilidad

Se desconoce si CoviFab® puede generar un efecto deletéreo sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes.

Infecciones

Los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente en cuanto a la posible aparición de infecciones. En caso de infección se debe administrar rápidamente la terapia adicional apropiada. El médico decidirá si se continúa o no el tratamiento dependiendo de las circunstancias clínicas.

Reacciones debidas a la velocidad de infusión

Diversas reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente debe estar monitorizado durante el periodo de infusión. En caso de aparición de reacciones adversas

DocuSigned by:

Patricia Biron

0203E88A29FC4CC...



PROYECTO DE PROSPECTO

debe reducirse la velocidad de administración o bien suspender la infusión hasta la desaparición de los síntomas. Debe prestarse una atención especial en aquellos pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulinas de origen equino.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes que podrían ocurrir son: reacciones alérgicas, reacciones locales sobre la zona de administración y cefalea.

Las reacciones adversas en orden de severidad que podrían ocurrir son: anafilaxia y enfermedad del suero, infecciones, reacciones alérgicas, cefalea y reacciones locales sobre la zona de administración.

Las reacciones adversas observadas en el marco de un estudio clínico que ocurrieron con mayor frecuencia: eritema, erupción cutánea, prurito, urticaria, reacción local sobre la zona de administración, reacción de hipersensibilidad, fiebre y escalofríos.

Las reacciones adversas erupción cutánea, urticaria y reacción local sobre la zona de administración fueron de intensidad moderada mientras que el resto fue de intensidad leve.

La siguiente tabla documenta el acontecimiento de eventos adversos en el estudio clínico de acuerdo a la frecuencia de ocurrencia.

| Cantidad de sujetos con eventos durante todo el tratamiento | |
|---|---------------------|
| Sistema Orgánico (SOC por sus siglas en inglés, <i>System Organ Class</i>) | CoviFab® (n=119) |
| Trastornos del sistema nervioso | 3 (2%) |
| Trastornos hepatobiliares | 5 (4%) |
| Trastornos cardíacos | 5 (4%) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | 5 (4%) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | 6 (5%) |
| Trastornos gastrointestinales | 6 (5%) |
| Exploraciones complementarias | 7 (6%) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | 8 (7%) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | 8 (7%) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | 8 (8%) |
| Infecciones e Infestaciones | 10 (8%) |
| Trastornos vasculares | 10 (8%) |

DocuSigned by:
Patricia Biran
0203E68A295C402



PROYECTO DE PROSPECTO

Durante la investigación clínica, no se presentaron eventos adversos que hayan requerido discontinuar la medicación ni hubo eventos con desenlace mortal durante el tratamiento con CoviFab®.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio ELEA, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

CoviFab® contiene fragmentos bivalentes F(ab')₂ policlonales dirigidos contra el dominio RBD de la proteína Spike del virus SARS-CoV-2. Estos fragmentos han demostrado inhibir la replicación viral *in vitro* con una gran potencia. El mecanismo postulado en la acción contra el SARS-CoV-2 es la neutralización viral al evitar la unión de RBD al receptor celular ACE2 de las células humanas. CoviFab® demostró tener una capacidad neutralizante del virus SARS-Cov-2 mayor a 1:20.000 en ensayos de seroneutralización viral, una capacidad neutralizante que es 100 veces mayor al promedio de capacidad neutralizante demostrada en plasma de convalecientes de COVID-19.

Farmacocinética

El comportamiento farmacocinético de CoviFab® es similar al observado para otras especialidades medicinales compuestas por fragmentos F(ab')₂. La C_{max} se alcanza a la hora post infusión y los perfiles de concentración sérica frente a tiempo disminuyen de manera ligeramente bifásica. La mediana de concentración plasmática alcanzada luego de la primer dosis fue de 84,6 mg/L (90,4 – 72,3) y se observó una ligera acumulación de CoviFab® el día 3 en comparación con el día 1 con aumentos de 1,2 veces en la C_{max} observados en el día 3 102,4 mg/L (83,0 – 110,5). Después de la administración intravenosa, el clearance ajustado por peso (mL/h/kg) presentó una mediana de 1,30 (1,2-1,4) y T_{1/2} de eliminación (h) presentó una mediana de 58,9 (56,1-67,8).

Información de estudios clínicos

CoviFab® mostró perfiles de seguridad y eficacia adecuados para su administración en pacientes con COVID-19, con enfermedad moderada a severa.

DocuSigned by:
Patricia Biron
0209E88A295C4CC

CoviFab® demostró un perfil de seguridad, acorde a los productos similares basados en soluciones concentradas de fragmentos F(ab')₂ policlonales. No se han registrado eventos de



PROYECTO DE PROSPECTO

hipersensibilidad aguda ni eventos adversos serios fatales atribuibles a la administración de CoviFab® en los pacientes tratados.

El estudio clínico de fase 2/3 demostró beneficio clínico en los pacientes incluidos. En particular, los pacientes que cursan la enfermedad de grado severo son los que presentan un beneficio clínico más relevante con la administración de CoviFab®.

CoviFab® ha demostrado beneficios clínicos considerables, colaborando en la disminución de la mortalidad por COVID-19 en nuestro país en las condiciones epidemiológicas actuales.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247
- Hospital Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel. 0800-333-0160

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea: 0800-333-3532.

CONSERVACIÓN

Conservar entre 2° y 8°C de temperatura. No agitar. No congelar.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

CoviFab® viales para administración intravenosa. Contenido: 5 ml.

Caja con 6, 12, 18, 25 viales para uso hospitalario exclusivo.

**MANTENGASE ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

DocuSigned by:

Patricia Biron

0203E68A295C4CC...



PROYECTO DE PROSPECTO

Director Técnico: Patricia Alejandra Biron, Farmacéutica, MN 13.097 y MP 19.472.

Laboratorio mAbxience SAU. Paraguay 1535, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Elaborador y acondicionamiento: Instituto Biológico Argentino S.A.I.C., calle 606 Dr. Silvio Dessy 351, Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Distribución y comercialización: Laboratorio ELEA PHOENIX S.A., Av. Gral. J.G. Lemos 2809, Los Polvorines, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión: abril 2021

DocuSigned by:
Patricia Biron
0203E68A295C4CC
12-abr.-2021 | 13:53:28 CEST
Patricia Biron



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto prod COVIFAB EX-2021-36531676- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.30 15:07:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.30 15:07:26 -03:00