ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ronapreve 300 mg + 300 mg solución inyectable y para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Viales coenvasados de 300 mg de un sólo uso

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).

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial de casirivimab contiene 2,5 mg de polisorbato 80.

Cada vial de imdevimab contiene 2,5 mg de polisorbato 80.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido con un pH de 6,0 y una osmolalidad que varía de 279 a 418 mmol/kg para casirivimab y de 283 a 425 mmol/kg para imdevimab.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ronapreve está indicado para:

- El tratamiento de enfermedad por COVID-19 en pacientes adultos, adolescentes y niños de 2 años y mayores con un peso corporal de al menos 10 kg, que no requieran suplemento de oxígeno y que tengan mayor riesgo de progresar a COVID-19 grave.
- 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 reciban suplemento de oxígeno y que tengan resultado negativo de la prueba de anticuerpos contra el SARS-CoV-2.
- La prevención de COVID-19 en pacientes adultos y adolescentes de 12 años y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg.

Ronapreve se debe utilizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales cuando estén disponibles y en función de la información sobre la actividad de casirivimab e imdevimab frente a las variantes virales circulantes en ese momento (ver las secciones 4.4 y 5.1).

4.2 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

Ronapreve se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea dependiendo de la edad y el peso corporal del paciente, así como dependiendo de la intención de uso (es decir, tratamiento o prevención de la COVID-19).

Tratamiento de COVID-19 en adultos, adolescentes y niños de 2 años y mayores con un peso corporal de al menos 10 kg que no requieren suplemento de oxígeno

Las recomendaciones posológicas se muestran en la Tabla 1. En estos pacientes, el tratamiento con casirivimab e imdevimab se debe iniciar en los 7 días siguientes a la aparición de los síntomas de COVID-19.

Tabla 1: Recomendaciones posológicas de casirivimab e imdevimab para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de 2 años y mayores que no requieren suplemento de oxígeno

Peso corporal del paciente	Dosis de anticuerpo	Tamaño de la bolsa de perfusión precargada de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio o 50 mg/ml (5 %) de dextrosa	Volumen a extraer de cada vial respectivamente para volver a diluirlo antes de la administración (ver sección 6.6)	Volumen total por dosis única	Duración de la perfusión intravenosa
De 10 kg a menos de 20 kg	155 mg de casirivimab 155 mg de imdevimab.	50 ml, 100 ml, 150 ml	1,3 ml de un vial de 300 mg de casirivimab 1,3 ml de un vial de 300 mg de imdevimab	2,6 ml	2 horas
De 20 kg a menos de 40 kg	270 mg de casirivimab 270 mg imdevimab.	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,3 ml de casirivimab en total de los viales de un solo uso de 300 mg 2,3 ml de imdevimab en total de los viales de un solo uso de 300 mg	4,6 ml	2 horas
Al menos 40 kg	600 mg de casirivimab 600 mg de imdevimab.	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,5 ml de dos viales de 300 mg de casirivimab 2,5 ml de dos viales de 300 mg de imdevimab	10 ml	20 o 30 minutos dependiendo del volumen de perfusión, ver sección 6.6

En niños de 2 a 11 años y en todos los pacientes que pesen menos de 40 kg, casirivimab e imdevimab se administran juntos como una única perfusión intravenosa mediante una bomba o por gravedad (ver Tabla 1).

En adultos y adolescentes de 12 años y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg, casirivimab e imdevimab se administran como una única perfusión intravenosa o por inyección subcutánea (ver Tabla 1 y Tabla 4). Ver sección 4.4.

Tratamiento de COVID-19 en adultos, adolescentes con un peso corporal de al menos 40 kg que reciban suplemento de oxígeno

La dosis recomendada es de 4.000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab administrados en una perfusión intravenosa única (ver Tabla 2 de la ficha técnica (FT) de Ronapreve).

Tabla 2: Recomendaciones posológicas de casirivimab e imdevimab para el tratamiento de adultos y adolescentes que pesan al menos 40 kg y requieren suplemento de oxígeno

Indicación	Dosis de anticuerpo	Tamaño de la bolsa de perfusión precargada de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio o 50 mg/ml (5 %) de dextrosa	Volumen a extraer de cada vial respectivamente para volver a diluirlo antes de la administración (ver sección 6.6)	Volumen total por dosis única	Duración de la perfusión intravenosa
Tratamiento (pacientes que requieren suplemento de oxígeno)	4.000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab	250 ml*	1,3 ml a partir de un vial multidosis de 300 mg de casirivimab 1,3 ml a partir de un vial multidosis de 300 mg de imdevimab <i>Ver también la ficha técnica de Ronapreve 1.332 mg + 1.332 mg solución inyectable y para perfusión</i>	66,6 ml	1 hora

* Extraiga y deseche 66,6 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9 %) o dextrosa 50 mg/ml (al 5 %) de la bolsa de perfusión antes de añadir casirivimab e imdevimab

Prevención de COVID-19 en pacientes adultos y adolescentes de 12 años y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg.

Profilaxis tras la exposición

La dosis recomendada es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados como una única perfusión intravenosa o por inyección subcutánea (ver Tablas 3 y 4). Casirivimab con imdevimab se deben administrar tan pronto como sea posible después del contacto con un caso de COVID-19.

Profilaxis previa a la exposición

La dosis de inicio es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados como una perfusión intravenosa única o inyección subcutánea (ver Tablas 3 y 4). 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).

Tabla 3: Recomendaciones posológicas de casirivimab e imdevimab para la prevención en pacientes adultos y adolescentes con un peso corporal de al menos 40 kg

Indicación	Dosis de anticuerpo	Tamaño de la bolsa de perfusión precargada de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio o 50 mg/ml (5 %) de dextrosa	Volumen a extraer de cada vial respectivamente para volver a diluirlo antes de la administración (ver sección 6.6)	Volumen total por dosis única	Duración de la perfusión intravenosa
Profilaxis tras la exposición (dosis única) Profilaxis previa a la exposición (dosis inicial)	600 mg casirivimab y 600 mg imdevimab	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	2,5 ml de dos viales de 300 mg de casirivimab 2,5 ml de dos viales de 300 mg de imdevimab	10 ml	20 o 30 minutos (dependiendo del volumen de dilución, ver sección 6.6)
Profilaxis previa a la exposición (dosis repetida)	300 mg casirivimab y 300 mg imdevimab	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	2,5 ml de un vial de 300 mg de casirivimab 2,5 ml de un vial de 300 mg de imdevimab	5 ml	20 o 30 minutos (dependiendo del volumen de dilución, ver sección 6.6)

Omisión de dosis

En caso de dosis repetidas para la profilaxis previa a la exposición, sí se olvida una dosis de Ronapreve, 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

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de casirivimab e imdevimab en los siguientes grupos, ya que no hay datos disponibles:

- niños <2 años y que pesen <10 kg, que no requieren suplemento de oxígeno para el tratamiento de COVID-19
- niños <12 años y que pesen <40 kg, que reciben suplemento de oxígeno para el tratamiento de COVID-19
- niños <12 años y que pesen <40 kg para la prevención de COVID-19

Método de administración

Ronapreve es solo para uso intravenoso o subcutáneo. Cada vial es de un solo uso.

Perfusión intravenosa

Para instrucciones detalladas sobre la preparación y administración de este medicamento, ver sección 6.6.

La 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 sección 4.4).

Inyección subcutánea

Para instrucciones detalladas sobre la preparación y administración de este medicamento, ver sección 6.6.

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, excepto 5 cm alrededor del ombligo y la cintura).

Tabla 4: Preparación de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab o 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab para inyección subcutánea

Indicación	Dosis de Ronapreve	Volumen total para 1 dosis	Volumen a extraer de cada vial respectivamente para preparar 4 jeringas
Tratamiento (pacientes de 12 años y mayores que pesen al menos 40 kg y que no requieren oxígeno suplementario), profilaxis tras exposición (dosis única), Profilaxis previa a la exposición (dosis inicial)	600 mg casirivimab y 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml de cada dos viales de un sólo uso de 300 mg de casirivimab 2,5 ml de cada dos viales de un sólo uso de 300 mg de imdevimab
Indicación	Dosis de Ronapreve	Volumen total para 1 dosis	Volumen a extraer de cada vial respectivamente para preparar 2 jeringas
Profilaxis previa a la exposición (dosis repetidas)	300 mg casirivimab y 300 mg 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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Resistencia a los antivíricos

Casirivimab e imdevimab se desarrollaron para ser eficaces contra el SARS-CoV-2 antes de la aparición de las variantes Ómicron. Debido a la disminución de la actividad neutralizante in vitro, no se prevé que casirivimab e imdevimab confieran protección contra la infección por variantes víricas que presenten mutaciones en la proteína *spike* características de las variantes Ómicron (ver sección 5.1).

Las decisiones sobre el uso de Ronapreve para el tratamiento o la profilaxis deben tener en cuenta lo que se conoce sobre las características de los virus SARS-CoV-2 en circulación, incluidas las

diferencias regionales o geográficas y la información disponible sobre los patrones de susceptibilidad de Ronapreve. Ver sección 5.1.

Se debe informar a los pacientes que reciben Ronapreve como profilaxis de la posibilidad de que se produzcan infecciones postvacunales. Si se presentan signos o síntomas de COVID-19 (los síntomas más frecuentes incluyen fiebre, escalofríos, garganta irritada, tos, cansancio y pérdida del gusto o del olfato de nueva aparición; los síntomas más graves incluyen dificultad para respirar o falta de aliento, pérdida del habla o de la movilidad, o confusión y dolor en el pecho), se debe aconsejar al paciente que busque atención médica de inmediato.

Administración subcutánea para el tratamiento de COVID-19

La eficacia clínica de Ronapreve cuando se administra por vía subcutánea para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 no se ha evaluado en los ensayos clínicos (ver sección 5.1). 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 (ver sección 4.8). 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.

Se han observado casos de síncope convulsivo tras la administración vía intravenosa y subcutánea (ver sección 4.8). El síncope convulsivo se debe diferenciar de las convulsiones y se debe tratar según esté indicado clínicamente.

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, prurito, taquipnea 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.

Polisorbato

Este medicamento contiene 2,5 mg de polisorbato 80 en cada vial de 300 mg/2,5 ml de casirivimab y 300 mg/2,5 ml de imdevimab, equivalente a 1 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Se deben tener en consideración las alergias conocidas del paciente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamento-medicamento. Casirivimab e imdevimab son anticuerpos monoclonales, que no se excretan ni metabolizan por vía renal por las enzimas del citocromo P450; por lo tanto, es poco probable que haya interacciones con medicamentos

concomitantes que se excretan por vía renal o que son sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre el uso de casirivimab e imdevimab en mujeres embarazadas son limitados. Los datos procedentes de estudios clínicos, cohortes de registro y en la vigilancia poscomercialización, incluyen un total de 364 mujeres embarazadas que han estado expuestas a casirivimab y imdevimab, en las que no se identificaron efectos adversos asociados al uso de casirivimab y imdevimab durante el embarazo o en la salud del feto en desarrollo. 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 imdevimab se dirigen directamente a la proteína *spike* del SARS-CoV-2. Ronapreve 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 SRAS-CoV-2 y en vista de la baja absorción sistémica tras la ingestión oral de anticuerpos, se puede considerar la administración de Ronapreve durante la lactancia cuando esté clínicamente indicado.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ronapreve sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En total, 8.796 pacientes (6.373 por vía intravenosa y 2 423 por vía subcutánea) han sido tratados con casirivimab e imdevimab en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con más frecuencia se relacionan con reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) y reacciones en el lugar de la inyección (RLI).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas se resumen en la Tabla 5 según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. La frecuencia se define como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 5: Lista de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y estudios poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Administración intravenosa		
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia	Rara
	Hipersensibilidad	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareos*	Poco frecuentes
	Síncope convulsivo	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Rubor*	Poco frecuentes
Trastornos torácicos, mediastínicos y del sistema respiratorio	Taquipnea*	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Nauseas*	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito*	Poco frecuentes
	Erupción cutánea*	Poco frecuente
	Urticaria*	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Escalofríos*	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacciones relacionadas con la perfusión	Poco frecuentes
Administración subcutánea		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^{1*}	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la inyección ¹	Frecuentes

¹ Las RLI incluyen eritema, prurito, equimosis, edema, dolor, sensibilidad, urticaria y síncope convulsivo.

* En algunos casos, los síntomas de las RRP y RLI se han notificado como reacciones adversas individuales.

Población pediátrica

Administración intravenosa

En el estudio COV-2067, 98 adolescentes ≥ 12 y < 18 años y 102 niños ≥ 2 y < 12 años recibieron tratamiento con casirivimab e imdevimab. En el estudio RECOVERY, 4 adolescentes ≥ 12 y < 18 años de edad recibieron tratamiento con casirivimab e imdevimab. El perfil de seguridad observado en estos estudios fue similar al de los pacientes adultos.

Administración subcutánea

En el estudio COV-2069, 66 adolescentes ≥ 12 y < 18 años de edad recibieron tratamiento con casirivimab e imdevimab. El perfil de seguridad observado fue similar al de los pacientes adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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 sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se han administrado dosis de hasta 4.000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab. No hay datos disponibles con dosis más altas.

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de casirivimab e imdevimab. El tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de apoyo generales, incluida la monitorización de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Sueros inmunes e inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales antivíricos. Código ATC: J06BD07.

Mecanismo de acción

Casirivimab (IgG1κ) e imdevimab (IgG1λ) 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.

Actividad antiviral in-vitro

En un ensayo de neutralización del virus SARS-CoV-2 en células Vero E6, casirivimab, imdevimab, y casirivimab e imdevimab en conjunto neutralizaron el SARS-CoV-2 (USA WA1/2020 aislado) con valores de EC₅₀ de 37,4 pM (0,006 µg/ml), 42,1 pM (0,006 µg/ml), y 31,0 pM (0,005 µg/ml), respectivamente.

Resistencia

Existe un riesgo potencial de fallo del tratamiento debido a un desarrollo de variantes resistentes a casirivimab e imdevimab, administrados conjuntamente.

La actividad neutralizante de casirivimab, imdevimab, y casirivimab e imdevimab en conjunto se evaluó frente a las variantes de la proteína S, incluyendo las variantes conocidas de preocupación (VOC)/interés (VOI), variantes identificadas en estudios in vitro de escape y variantes de datos públicamente accesibles sobre genoma de SARS-CoV-2 obtenidos de la Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID). La actividad neutralizante de casirivimab e imdevimab contra las variantes de preocupación/interés se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Datos de neutralización de partículas pseudotipadas similares a virus para la secuencia completa o sustituciones clave de variantes de la proteína S del SARS-CoV-2 de variantes de preocupación/interés* con casirivimab e imdevimab solos o en combinación

Linaje con sustituciones de proteínas <i>Spike</i>	Sustituciones clave probadas	Susceptibilidad reducida a casirivimab e imdevimab en combinación	Susceptibilidad reducida a casirivimab	Susceptibilidad reducida a imdevimab
B.1.1.7 (Alfa)	Proteína S completa ^a	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e
B.1.351 (Beta)	Proteína S completa ^b	ningún cambio ^e	45-veces	ningún cambio ^e
P.1 (Gamma)	Proteína S completa ^c	ningún cambio ^e	418-veces	ningún cambio ^e
B.1.617.2 (Delta)	Proteína S completa ^c	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e

Linaje con sustituciones de proteínas <i>Spike</i>	Sustituciones clave probadas	Susceptibilidad reducida a casirivimab e imdevimab en combinación	Susceptibilidad reducida a casirivimab	Susceptibilidad reducida a imdevimab
B.1.617.2/AY.3 (Delta)	L452R+T478K	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	ningún cambio ^e	9 veces	ningún cambio ^e
AY 4.2 (Delta)	Y145H+A222V+L452R+T478K	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e
B.1.427/B.1.429 (Epsilon)	L452R	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e
B.1.526 (Iota) ^f	E484K	ningún cambio ^e	25-veces	ningún cambio ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (Kappa)	L452R+E484Q	ningún cambio ^e	7-veces	ningún cambio ^e
B.1.621/B.1.621.1 (Mu)	R346K, E484K, N501Y	ningún cambio ^e	23-veces ^e	ningún cambio ^e
C.37 (Lambda)	L452Q+F490S	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omicron)	Proteína S completa ^h	>1.013-veces	>1.732-veces	>754-veces
BA.1.1 (Ómicron)	Proteína S completa ⁱ	>1.461 veces	>1.336 veces	>1.109 veces
BA.2 (Ómicron) ^j	Proteína S completa ^k	325 veces	>1.369 veces	264 veces
BA.2.12.1 (Ómicron) ^j	Proteína S completa ^l	275 veces	>702 veces	138 veces
BA.2.75 (Ómicron) ^j	Proteína S completa ^m	881 veces	289 veces	>1.148 veces
BA.3 (Ómicron)	Proteína S completa ⁿ	>1.457 veces	>1.259 veces	>900 veces
BA.4/BA.5 (Ómicron) ^j	Proteína S completa ^o	201 veces	>653 veces	54 veces
BA.4.6 (Ómicron) ^j	Proteína S completa ^p	>1.611 veces	>687 veces	>1.148 veces
BQ.1 (Ómicron) ^j	Proteína S completa ^q	>1.913 veces	>1.329 veces	>1.615 veces
BQ.1.1 (Ómicron) ^j	Proteína S completa ^r	>1.368 veces	>1.171 veces	>1.377 veces
XBB (Ómicron) ^j	Proteína S completa ^s	>1.368 veces	>1.171 veces	>1.377 veces

^a Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante B.1.1.7 (Alfa) de la proteína spike completa. Se encontraron los siguientes cambios en la variante original de la proteína spike: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante B.1.351 (Beta) de la proteína spike completa. Se encontraron los siguientes cambios en la proteína spike respecto a la de la variante original: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante P.1 (Gamma) de la Proteína spike completa. Se encontraron los siguientes cambios en la proteína spike respecto a la de la variante original: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d Para AY.1: Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante de la proteína spike completa. En la variante se encuentran los siguientes cambios con respecto a la variante original de la proteína spike l: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Ningún cambio: ≤ 5-veces reducción de la susceptibilidad.

^f No todos los aislados del linaje de Iota incluyen la sustitución E484K (a partir de febrero de 2021).

^g Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante B.1.617.2 (Delta) de la proteína spike completa. Se encontraron los siguientes cambios en la proteína spike respecto a la de la variante original: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R y D950N.

^h Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante B.1.1.529/BA.1 (Ómicron) de la proteína spike completa. En la variante se encuentran los siguientes cambios con respecto a la variante original de la proteína spike: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

ⁱ Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante BA.1.1 (Ómicron) de la proteína spike completa. En la variante se encuentran los siguientes cambios con respecto a la variante original de la proteína spike: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, R346K, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K y L981F.

^j Los valores mostrados representan la media geométrica de al menos 3 ensayos repetidos.

^k Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante BA.2 (Ómicron) de la proteína spike completa. En la variante se encuentran los siguientes cambios con respecto a la variante original de la proteína spike: T19I, del24-26, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^l Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante BA.2.12.1 (Ómicron) de la proteína spike completa. En la variante se aprecian los siguientes cambios con respecto al tipo natural de la proteína S: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452Q, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, S704L, N764K, D796Y, Q954H y N969K.

^m Se analizaron las VLP pseudotipadas con la variante completa BA.2.75 (Omicron) de proteína añadida. En la variante se encuentran los siguientes cambios con respecto a la variante original de la proteína spike: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, K147E, W152R, F157L, I210V, V213G, G257S, G339H, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

ⁿ Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante BA.3 (Ómicron) de la proteína spike completa. En la variante se observan los siguientes cambios de la proteína añadida de tipo natural: A67V, H69del, V70del, T95I, G142D, V143del, Y144del, Y145del, N211del, L212I, G339D, S371F, S373P, S375F, D405N, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^o Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante BA.4/BA.5 (Ómicron) de la proteína spike completa. BA.4 y BA.5 tienen una secuencia idéntica de la proteína S. En la variante se encuentran los siguientes cambios con respecto a la variante original de la proteína spike: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^p Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante BA.4.6 (Ómicron) de la proteína spike completa. En la variante se encuentran los siguientes cambios con respecto a la variante original de la proteína spike: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^q Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante BQ.1 (Ómicron) de la proteína spike completa. En la variante se encuentran los siguientes cambios con respecto a la variante original de la proteína spike: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^r Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante BQ.1.1 (Ómicron) de la proteína spike completa. En la variante se encuentran los siguientes cambios con respecto a la variante original de la proteína spike: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^s Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante XBB (Ómicron) de la proteína spike completa. En la variante se encuentran los siguientes cambios con respecto a la variante original de la proteína spike: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, V83A, G142D, Y144-, H146Q, Q183E, V213E, G339H, R346T, L368I, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, V445P, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, F486S, F490S, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K* Variantes de preocupación/interés según la definición de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, 2021) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Consulte la Tabla 7 para obtener una lista completa de las variantes auténticas de SARS-CoV-2 de preocupación/interés evaluadas para determinar la susceptibilidad a casirivimab e imdevimab solos y en combinación.

Tabla 7: Datos de neutralización para variantes auténticas de preocupación/interés del SARS-CoV-2 con casirivimab e imdevimab solos o juntos

Linaje con sustituciones de proteínas Spike	Susceptibilidad reducida a casirivimab e imdevimab en combinación	Susceptibilidad reducida a casirivimab	Susceptibilidad reducida a imdevimab
B.1.1.7 (Alfa)	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a
B.1.351 (Beta)	ningún cambio ^a	5-veces	ningún cambio ^a
P.1 (Gamma)	ningún cambio ^a	>371-veces	ningún cambio ^a
AY.1 (Delta)	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a
B.1.617.1 (Kappa)	ningún cambio ^a	6-veces	ningún cambio ^a
B.1.617.2 (Delta)	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a
C.37 (Lambda)	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a
B.1.621 (Mu)	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a
BA.2 (Ómicron)	513 veces	>531 veces	1.028 veces
BA.2.12.1 (Ómicron)	239 veces	>531 veces	1.081 veces
BA.4 (Ómicron)	617 veces	>1.191 veces	473 veces

^a Ningún cambio: reducción de la susceptibilidad $\leq$ 5-veces

Eficacia clínica

Tratamiento de COVID-19

COV-2067 – Cohorte adulta ($\geq$ 18 años de edad)

El estudio COV-2067, fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo evaluando casirivimab e imdevimab para el tratamiento de pacientes con COVID-19 (sintomático con SARS-CoV-2 detectado cuantitativamente por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa [RT-qPCR]) que no requerían suplemento de oxígeno y tenían alto riesgo de progresar a enfermedad grave.

En la cohorte 1 de este ensayo fase 3, los pacientes no vacunados previamente frente el SARS-CoV-2 fueron asignados aleatoriamente, dentro de los 7 días siguientes al inicio de los síntomas, a una única perfusión intravenosa de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab (n = 1 347), 1.200 mg de casirivimab y 1 200 mg de imdevimab (n = 2 036), o placebo (n = 2 009).

Los pacientes en la cohorte 1 del ensayo fase 3 con al menos un factor de riesgo listado en el protocolo, para desarrollar COVID-19 grave (estos incluyeron Edad > 50 años, obesidad definida como IMC $\geq$ 30 kg / m², enfermedad cardiovascular incluyendo hipertensión, enfermedad pulmonar crónica incluyendo asma, diabetes mellitus tipo 1 y 2, enfermedad renal crónica incluyendo aquellos en diálisis, enfermedad hepática crónica, embarazo e inmunodeprimidos). La mediana de edad era de 50 años (con un 13,1% de los sujetos de 65 años o más), y el 51,4% de los sujetos eran mujeres. Los datos demográficos y las características de la enfermedad estaban equilibrados en los grupos de tratamiento con casirivimab e imdevimab y placebo.

La variable principal fue la proporción de sujetos con $\geq$ 1 hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el Día 29.

Tabla 8: Resumen de los resultados clave de la fase 3 del estudio COV-2067

	1.200 mg IV n = 1.192	Placebo n = 1.193	2.400 mg IV n = 812	Placebo n = 1.790
Pacientes con ≥ 1 hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte hasta el día 29				
Reducción del riesgo	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
# de pacientes con eventos	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: el conjunto de análisis completo modificado incluyó a aquellos sujetos con un resultado positivo de RT-qPCR de SARS-CoV-2 de un hisopo nasofaríngeo (NP) en el momento de la aleatorización, y con al menos un factor de riesgo de COVID-19 grave.

La mediana del tiempo hasta la resolución de los síntomas, según se registró en un diario de síntomas diario específico del ensayo, se redujo de 13 días con placebo a 10 días con ambas dosis de casirivimab e imdevimab (p < 0,0001).

COV-2067 - Cohorte pediátrica (<18 años)

En la cohorte 2 de este ensayo, 206 pacientes menores de 18 años con al menos un factor de riesgo para desarrollar COVID-19 grave fueron asignados aleatoriamente para recibir una única perfusión intravenosa de 1.200 mg de casirivimab e imdevimab (o una dosis equivalente en función del peso corporal; n = 129), una dosis de 2.400 mg de casirivimab e imdevimab (o una dosis equivalente en función del peso corporal; n = 75) o placebo (n = 2). Tras el análisis provisional especificado previamente en pacientes adultos, se eliminó el grupo de placebo.

La mediana de edad era de 11 años (el 50 % de los pacientes tenían menos de 12 años).

Las variables de eficacia eran descriptivas y se evaluaron en pacientes con un resultado positivo en la RT-qPCR del SARS-CoV-2 de un hisopo nasofaríngeo en el momento de la aleatorización. En la cohorte pediátrica no se produjeron muertes ni hospitalizaciones relacionadas con COVID-19.

RECOVERY

RECOVERY es un estudio en marcha, multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto que evalúa la eficacia y la seguridad de posibles tratamientos en pacientes hospitalizados con enfermedad por COVID-19. En el estudio RECOVERY se incluyó a pacientes hospitalizados sin oxígeno, oxigenoterapia de bajo o alto flujo, ventilación no invasiva o invasiva y ECMO. En este estudio, 9.785 pacientes en el Reino Unido, fueron asignados aleatoriamente, para recibir una única perfusión IV de 4.000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab más el tratamiento habitual (n=4.839) o el tratamiento habitual únicamente (n=4.946, en lo sucesivo denominado sólo tratamiento habitual). Los pacientes podían recibir entre 0 y 4 tratamientos además del tratamiento estándar.

Se incluyeron pacientes que tenían infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio o sospechas clínicas de infección, independientemente del soporte respiratorio requerido. Los resultados de las pruebas serológicas iniciales se utilizaron para definir las poblaciones de análisis.

Al inicio del estudio, la media de edad era de 62 años (con un 30 % de pacientes de 70 años o mayores y 11 adolescentes ≥ 12 y < 18 años) y el 63 % de los pacientes eran hombres. Las características demográficas iniciales y las características de la enfermedad estuvieron bien equilibradas en el grupo de tratamiento con casirivimab e imdevimab y el grupo con tratamiento habitual únicamente. Los pacientes fueron reclutados en el estudio cuando la variante B.1.1.7 (alfa) era la variante dominante en el Reino Unido. El soporte respiratorio que recibieron los pacientes incluyó un 7 % sin suplemento de oxígeno, un 61 % con oxígeno simple, un 26 % con ventilación no invasiva y un 6 % con ventilación invasiva (incluidos 17 pacientes con ECMO). En los pacientes que eran seronegativos al inicio, el 10 % sin suplemento de oxígeno al inicio, el 66 % recibían suplemento de oxígeno simple, el 21 %

recibían ventilación no invasiva y el 2 % recibían ventilación invasiva (incluido un paciente tratado con ECMO). Aproximadamente el 94% de los pacientes asignados aleatoriamente recibieron corticosteroides como parte del tratamiento estándar.

La variable principal del estudio fue la mortalidad por cualquier causa a los 28 días en todos los pacientes que fueron asignados aleatoriamente que eran seronegativos al inicio del estudio. Los resultados se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9: Resumen de los resultados de la variable principal del estudio RECOVERY

	4 000 mg de casirivimab y 4 000 mg de imdevimab (vía intravenosa) más tratamiento habitual	Sólo tratamiento habitual
	n=1 633	n=1 520
Mortalidad por cualquier causa a los 28 días en pacientes seronegativos		
Número de pacientes con mortalidad por cualquier causa(%)	396 (24%)	452 (30%)
Cociente de tasa (IC del 95%)	0,79 (0,69 – 0,91) (p=0,0009)	

En los pacientes seropositivos, la mortalidad por cualquier causa a los 28 días fue del 16% (410/2.636) en el grupo de casirivimab+imdevimab y del 15% (384/2.636) en el grupo de tratamiento habitual únicamente (cociente de tasa 1,09 [IC del 95%: 0,94, 1,25]).

En los pacientes seronegativos de edad ≥80 años, la mortalidad por cualquier causa a los 28 días fue del 54,5 % (126/231) y del 57,5 % (134/233) en los grupos de casirivimab+imdevimab y de tratamiento habitual únicamente, respectivamente (coeficiente de tasa 0,97 [IC del 95%: 0,76, 1,25]). La prueba estadística de la variable secundaria del estudio se realizó fuera de la estructura jerárquica del estudio y, por lo tanto, se considera descriptiva.

La variable secundaria del estudio fue el alta del hospital dentro de los 28 días y fue más común en toda la población seronegativa asignada aleatoriamente a tratamiento con casirivimab e imdevimab en comparación con la población que recibió el tratamiento habitual únicamente (64 % frente a 58 %; ratio 1,19 [IC del 95 %: 1,09, 1,31]) , con una mediana de estancia hospitalaria 4 días más corta (13 días frente a 17 días).

Entre toda la población seronegativa del estudio asignada aleatoriamente que no recibía ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio, el tratamiento con casirivimab e imdevimab se asoció con un menor cociente de riesgos a la variable de estudio combinada de ventilación mecánica invasiva o muerte (31% frente a 37%; riesgo relativo 0,83 [IC del 95 %: 0,75 , 0,92]).

COV-2066

El estudio COV-2066 fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó casirivimab e imdevimab para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 con suplemento de oxígeno con dispositivos de oxígeno de flujo bajo (p. ej., mascarilla facial o cánula nasal) o sin suplemento de oxígeno. En este ensayo de fase 2/3, 1.197 pacientes presentaron un resultado positivo en la RT-qPCR del SARS-CoV-2 al inicio y se les asignó aleatoriamente 1:1:1 a una perfusión intravenosa única de 1.200 mg de casirivimab y 1.200 mg de imdevimab (n=406), 4.000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab (n=398), o placebo (n=393), y todos los pacientes recibieron casirivimab e imdevimab, o placebo, además del tratamiento habitual para COVID-19. El tamaño general de la muestra fue más pequeño de lo previsto debido a la terminación anticipada del estudio después de varios meses de bajas tasas de reclutamiento. En general, se observaron efectos similares en pacientes sin suplemento de oxígeno o con dispositivos de oxígeno de flujo bajo para dosis de 2.400 mg de casirivimab e imdevimab y de 8.000 mg de casirivimab e imdevimab, lo que indica la ausencia de un efecto de dosis en esta población. Para el análisis de eficacia, estos grupos que recibieron distintas dosis se combinaron para la comparación frente al grupo de placebo.

Al inicio del estudio, la mediana de edad era de 62 años (44 % de los pacientes tenía 65 años o más) y el 54 % de los pacientes eran hombres, el 43 % eran seronegativos, el 48 % eran seropositivos y el 9 % tenían un estado serológico desconocido. El soporte respiratorio inicial recibido por los pacientes incluía un 44 % sin suplemento de oxígeno y un 56 % con dispositivos de oxígeno de bajo flujo. Antes de ser aleatorizados, aproximadamente el 33 % de los pacientes recibieron remdesivir y el 50 % corticosteroides sistémicos como parte del tratamiento estándar. Los datos demográficos iniciales y las características de la enfermedad estaban bien equilibrados entre el grupo de tratamiento con casirivimab e imdevimab y el grupo con placebo.

La variable principal de valoración de la eficacia virológica fue el cambio diario del promedio ponderado en el tiempo desde el inicio en la carga viral ($\log_{10}$ copias/ml) hasta el día 7, medido por RT-qPCR en muestras de hisopos NP, en pacientes que eran seronegativos y tenían un resultado de RT-qPCR positiva a SARS CoV 2 al inicio. El tratamiento con casirivimab e imdevimab para el grupo de dosis combinadas supuso una reducción estadísticamente significativa en la carga viral media de LS ($\log_{10}$ copias/ml) en comparación con placebo (-0,28 $\log_{10}$ copias/ml/día para casirivimab e imdevimab; $p=0,0172$).

La variable de estudio principal fue la proporción de pacientes con un resultado positivo de SARS CoV 2 RT-qPCR que murieron o recibieron ventilación mecánica.

El tratamiento con casirivimab e imdevimab para el grupo de dosis combinadas dio como resultado una proporción reducida de pacientes con una carga viral alta que fallecieron o recibieron ventilación mecánica desde el día 6 hasta el día 29, pero la variable principal no alcanzó diferencias estadísticamente significativas (reducción del riesgo relativo [RRR] 25,5 % [IC del 95 % -16,2 %, 52,2 %]; $p=0,2048$).

El tratamiento con casirivimab e imdevimab para el grupo de dosis combinadas resultó en una RRR del 47,1% (IC del 95%, 10,2% - 68,8%) en la proporción de pacientes seronegativos que murieron o recibieron ventilación mecánica desde el día 6 hasta el día 29.

En un análisis posterior correspondiente de todos los pacientes seronegativos de edad ≥ 80 años, asignados aleatoriamente, la mortalidad por cualquier causa entre el día 1 y el día 29 fue del 18,1% (19/105 pacientes) y del 30,0% (18/60 pacientes) en los grupos de casirivimab+imdevimab (dosis combinadas) y placebo, respectivamente (cociente de tasa 0,60 [IC del 95%: 0,34, 1,06]).

Prevención de COVID-19

El estudio COV-2069 fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado que compara 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados vía subcutánea con placebo para la prevención de COVID-19 en contactos domésticos asintomáticos de personas infectadas con SARS-CoV-2 con síntomas (caso índice). Los sujetos no habían sido vacunados previamente contra el SARS-CoV-2.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a una dosis de casirivimab y de imdevimab o placebo dentro de las 96 horas posteriores a la recolección de la muestra del caso índice con resultado positivo en la prueba de diagnóstico (RT-qPCR) de SARS-CoV-2.

Los individuos aleatorizados con un resultado negativo en la prueba de RT-qPCR para SARS-CoV-2, al inicio del estudio, fueron asignados a la Cohorte A y aquellos con un resultado positivo en la prueba de RT-qPCR para SARS-CoV-2, fueron asignados a la Cohorte B.

Cohorte A

La población de análisis principal incluyó sujetos que eran negativos para la RT-qPCR para SARS-CoV-2 y seronegativos al inicio del estudio. Los sujetos que eran seropositivos o que tenían una serología inicial indeterminada/ausente fueron excluidos del análisis primario de eficacia.

Para la población de análisis primaria al inicio del estudio, la edad media fue de 44 años (el 9% de los sujetos tenían 65 años o más), el 54% de los sujetos eran mujeres. Los datos demográficos y las características de la enfermedad basales estaban bien equilibrados en los grupos de tratamiento con casirivimab e imdevimab y placebo.

La variable primaria fue la proporción de sujetos que desarrollaron COVID-19 sintomático RT-qPCR confirmado hasta el día 29. Hubo una reducción estadísticamente significativa del 81% del riesgo en el desarrollo de COVID-19 en pacientes tratados con casirivimab e imdevimab versus placebo. En un análisis de sensibilidad que incluyó a todos los sujetos negativos a la RT-qPCR al inicio del estudio, independientemente del estado serológico inicial, se produjo una reducción estadísticamente significativa del 82% del riesgo de desarrollar COVID-19 con el tratamiento con casirivimab e imdevimab en comparación con el placebo.

Tabla 10: Análisis primario del estudio COV-2069, cohorte A

	Casirivimab e imdevimab (dosis única de 1 200 mg)	Placebo
Población de análisis primario: seronegativo al inicio del estudio	n = 753	n = 752
Riesgo de COVID-19		
Hasta el día 29 (variable principal)		
Reducción del riesgo no ajustada (Odds ratio ajustado, p-valor) ¹	81% (0,17; p < 0,0001)	
Número de individuos con síntomas	11 (1,5%)	59 (7,8%)

1. El intervalo de confianza (IC) con valor-p nominal basado en *odds ratio* (grupo casirivimab e imdevimab frente al grupo placebo) utilizando un modelo de regresión logística con los efectos categóricos fijos del grupo de tratamiento, grupo de edad (edad en años: >= 12 a < 50 y >= 50) y región (EE. UU. Frente a no EE. UU.).

Cohorte B

La población de análisis primaria incluyó sujetos asintomáticos que eran positivos para SARS-CoV-2 RT-qPCR y seronegativos al inicio del estudio.

Para la población de análisis principal al inicio del estudio, la mediana de edad fue de 40 años (el 11% de los sujetos tenían 65 años o más), el 55% de los sujetos eran mujeres. Los datos demográficos y las características de enfermedades basales estaban bien equilibrados en los grupos de tratamiento con casirivimab e imdevimab y placebo.

La variable principal fue la proporción de individuos que desarrollaron COVID-19 RT-qPCR confirmado hasta el día 29. Hubo una reducción del riesgo del 31% en el desarrollo de COVID-19 en pacientes tratados con casirivimab e imdevimab frente a placebo. En el análisis de sensibilidad que incluyó a todos los pacientes con resultado positivos para RT-qPCR al inicio del estudio, independientemente del estado serológico inicial, donde hubo una reducción del riesgo del 35% de COVID-19 confirmado por RT-qPCR con tratamiento con casirivimab e imdevimab en comparación con placebo.

Tabla 11: Análisis primario del estudio COV-2069, Cohorte B

	casirivimab e imdevimab (dosis única de 1 200 mg)	Placebo
Población de análisis primario: seronegativo al inicio del estudio	n = 100	n = 104
Riesgo de COVID-19		
Hasta el día 29 (variable principal)		
Reducción del riesgo no ajustada (Odds ratio ajustado, valor-p)	31% (0,54; p = 0,0380)	
Número de individuos con síntomas	29 (29%)	44 (42,3%)

1. El intervalo de confianza (IC) con valor p basado en el *odds ratio* (grupo casirivimab e imdevimab frente al grupo placebo) utilizando un modelo de regresión logística con los efectos categóricos fijos del grupo de tratamiento, grupo de edad (edad en años: > = 12 a < 50 y > = 50) y región (EE. UU. Frente a ex EE. UU.).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tanto casirivimab como imdevimab mostraron una farmacocinética (PK) lineal y proporcional a la dosis en los rangos de dosis intravenosa (entre 150 a 4.000 mg de cada anticuerpo monoclonal) y de dosis subcutánea (entre 300 mg y 600 mg de cada anticuerpo monoclonal) evaluada en ensayos clínicos.

La concentración máxima media ($C_{m\acute{a}x}$), el área bajo la curva de 0 a 28 días (AUC_{0-28}) y la concentración 28 días después de la dosificación (C_{28}) para casirivimab e imdevimab fueron comparables después de una sola dosis de 1 200 mg (600 mg de cada anticuerpo monoclonal) vía intravenosa (182,7 mg/l, 1 754,9 mg.día/l, 37,9 mg/l, respectivamente para casirivimab, y 181,7 mg/l, 1.600,8 mg.día/l, 27,3 mg/l, respectivamente para imdevimab), o una única dosis subcutánea de 1.200 mg (600 mg de cada anticuerpo monoclonal) (52. 5 mg/l, 1.121,7 mg.día/l, 30,5 mg/l, respectivamente para casirivimab, y 49,2 mg/l, 1 016,9 mg.día/l, 25,9 mg/l, respectivamente para imdevimab).

Para el régimen intravenoso de 8.000 mg (4.000 mg de cada anticuerpo monoclonal) en pacientes que requieren suplemento de oxígeno, la media de la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$), el área bajo la curva de 0 a 28 días (AUC_{0-28}) y la concentración a los 28 días de la administración (C_{28}) de casirivimab e imdevimab fueron de 1.046 mg/l, 9.280 mg/día/l, 165,2 mg/l, respectivamente para casirivimab, y 1.132 mg/l, 8.789 mg/día/l, 136,2 mg/l, respectivamente para imdevimab, después de una dosis intravenosa única.

Para la profilaxis previa a la exposición de regímenes intravenosos y subcutáneos con administración mensual de 300 mg de cada uno (casirivimab e imdevimab) después de una dosis inicial (de carga) de 600 mg de cada uno (casirivimab e imdevimab), la mediana prevista de casirivimab e imdevimab $C_{trough, ss}$ en suero es similar a las concentraciones medias observadas en suero en el día 29 para una única dosis subcutánea de casirivimab e imdevimab 1 200 mg (600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab).

Absorción

Casirivimab e imdevimab administrados como una sola dosis intravenosa dan como resultado concentraciones máximas en suero al final de la perfusión. La mediana (rango) de tiempo para alcanzar las estimaciones de la concentración sérica máxima de casirivimab e imdevimab ($T_{m\acute{a}x}$) después de una única dosis subcutánea de 600 mg de cada anticuerpo monoclonal es de 6,7 (rango 3,4 - 13,6) días y 6,6 (rango 3,4 - 13,6) días para casirivimab e imdevimab, respectivamente. Tras la administración de una dosis única de 600 mg de cada anticuerpo monoclonal, casirivimab e imdevimab tuvieron una biodisponibilidad estimada del 71,8% y el 71,7%, respectivamente.

Distribución

El volumen total de distribución estimado mediante el análisis farmacocinético poblacional fue de 7.072 l y 7.183 l para casirivimab e imdevimab, respectivamente.

Biotransformación

Como anticuerpos monoclonales humanos IgG1, se espera que casirivimab e imdevimab se degraden en pequeños péptidos y aminoácidos a través de rutas catabólicas de la misma manera que la IgG endógena.

Eliminación

La mediana (percentil 5, percentil 95) de la vida media de eliminación en suero después de una dosis de 600 mg de cada anticuerpo monoclonal fue de 29,8 (16,4; 43,1) días y 26,2 (16,9; 35,6) días, respectivamente, para casirivimab e imdevimab. La media (percentil 5, percentil 95) del aclaramiento fue 0,188 (0,11, 0,30) y 0,227 (0,15, 0,35), respectivamente, para casirivimab y imdevimab.

En los pacientes que requirieron suplemento de oxígeno, las semividas de eliminación sérica medias (percentiles 5, percentil 95) tras la administración de una dosis de 4.000 mg de cada anticuerpo monoclonal fueron 21,9 (12,4; 36,9) días y 18,8 (11,7; 29,4) días, respectivamente, para casirivimab y imdevimab. La media (percentil 5, percentil 95) del aclaramiento fue 0,303 (0,156; 0,514) y 0,347 (0,188, 0,566), respectivamente, para casirivimab y imdevimab.

Pacientes de edad avanzada

En el análisis de farmacocinética poblacional, la edad (18 a 96 años) no se identificó como una variable significativa en la farmacocinética de casirivimab e imdevimab.

Insuficiencia renal

No se espera que casirivimab e imdevimab experimenten una eliminación renal significativa debido a su peso molecular (> 69 kDa).

Insuficiencia hepática

No se espera que casirivimab e imdevimab experimenten una eliminación hepática significativa.

Población pediátrica

Se ha estudiado la farmacocinética de casirivimab e imdevimab tras la administración por vía intravenosa o subcutánea en la población pediátrica, en edades comprendidas desde el nacimiento hasta <18 años, en sujetos no infectados, en pacientes infectados por el SARS-CoV-2 no hospitalizados o en contactos domésticos de personas infectadas por el SARS-CoV-2 y en pacientes hospitalizados infectados por el SARS-CoV-2. En la Tabla 12 se muestran las propiedades farmacocinéticas de casirivimab e imdevimab en adolescentes y niños que no requieren suplemento de oxígeno.

Tabla 12: Propiedades farmacocinéticas de casirivimab e imdevimab en adolescentes y niños que no requieren suplemento de oxígeno.

Parámetro	Casirivimab	Imdevimab
Biodisponibilidad subcutánea (%)	~89	~86
Semivida terminal media (días) (IC del 90 %)	35,5 (14; 57)	29,1 (16; 42,1)
Aclaramiento medio (l/día) (percentil 5, percentil 95)	0,125 (0,04; 0,23)	0,157 (0,06; 0,28)

Las dosis intravenosas basadas en el peso recomendadas en la Tabla 1 para los pacientes que no requieren suplemento de oxígeno se espera que proporcionen exposiciones en adolescentes y niños

comparables a las de adultos que reciben una dosis intravenosa de 1.200 mg de Ronapreve (600 mg casirivimab y 600 mg imdevimab).

La exposición sistémica prevista (C_{28} , $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{d28}) tras la administración intravenosa de casirivimab e imdevimab a las dosis recomendadas en adolescentes y niños de 2 años con un peso corporal de al menos 10 kg que no requieren suplemento de oxígeno se muestra en la Tabla 13.

Tabla 13: Exposición sistémica prevista de casirivimab e imdevimab en adolescentes y niños de 2 años y mayores con un peso corporal ≥ 10 kg que no requieren suplemento de oxígeno.

Población	Dosis I.V. (de cada anticuerpo monoclonal)	Parámetros de la exposición	Casirivimab (media $\pm$ DE)	Imdevimab (media $\pm$ DE)
Adultos ≥ 40 kg	600 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*día/l)	1.664,0 $\pm$ 451,2	1.518,7 $\pm$ 410,6
		C_{28} (mg/l)	33,8 $\pm$ 12,2	27,5 $\pm$ 10,7
		$C_{m\acute{a}x}$ (mg/l)	166,2 $\pm$ 64,9	167,7 $\pm$ 64,5
Pacientes pediátricos ≥ 20 a <40 kg	270 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*día/l)	1.657,5 $\pm$ 303,4	1.512,5 $\pm$ 271,5
		C_{28} (mg/l)	38,5 $\pm$ 8,2	31,6 $\pm$ 7,6
		$C_{m\acute{a}x}$ (mg/l)	151,4 $\pm$ 52,4	151,5 $\pm$ 51,8
Pacientes pediátricos ≥ 10 a <20 kg	155 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*día/l)	1.502,9 $\pm$ 251,3	1.371,7 $\pm$ 224,4
		C_{28} (mg/l)	37,0 $\pm$ 6,7	30,6 $\pm$ 6,3
		$C_{m\acute{a}x}$ (mg/l)	133,4 $\pm$ 44,4	132,8 $\pm$ 43,6

AUC_{0-28} = área bajo la curva de concentración-tiempo para el intervalo de 28 días después de la administración de la dosis; C_{28} = concentración el Día 28 después de una dosis única;

$C_{m\acute{a}x}$ = concentración máxima (pico) para un intervalo de 28 Días después de la administración de la dosis; i.v. = intravenosa; DE = desviación estándar.

Todavía no se ha establecido la farmacocinética de casirivimab y imdevimab en niños <18 años que requieren suplemento de oxígeno.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad, genotoxicidad y toxicología reproductiva con casirivimab e imdevimab. No se espera que anticuerpos como casirivimab e imdevimab muestren potencial genotóxico o carcinogénico. Los estudios de reactividad cruzada tisular con casirivimab e imdevimab utilizando tejidos de humanos y monos adultos y tejidos fetales humanos, no fueron vinculantes.

En un estudio de toxicología en monos cynomolgus, no se observaron eventos hepáticos adversos (aumentos transitorios menores en AST y ALT).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-Histidina

Monohidrocloreuro de L-Histidina monohidrato

Polisorbato 80 (E 433)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

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.

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 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 que 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.

6.4 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 sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ronapreve se suministra en viales de 6 ml de vidrio transparente de tipo I.

Ronapreve 300 mg + 300 mg solución inyectable y para perfusión, vial de un solo uso

Cada envase contiene 1 vial de cada anticuerpo:

Envase de dos viales de vidrio transparente Tipo I de 6 ml con tapón de goma de butilo que contienen un vial de 2,5 ml de solución de 300 mg de casirivimab y un vial de 2,5 ml de solución de 300 mg de imdevimab.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación para perfusión intravenosa

Ronapreve 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 9 mg/ml (al 0,9%) o de dextrosa inyectable 50 mg/ml (al 5%).
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 9 mg/ml (al 0,9%) o dextrosa inyectable 50 mg/ml (al 5%) (ver sección 4.2, Tablas 1, 2 y 3).
5. Mezcle suavemente la bolsa de perfusión invirtiéndola. No la sacuda.
6. Ronapreve no contiene conservantes y, por lo tanto, la solución para perfusión diluida se debe administrar inmediatamente.

Administración 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 9 mg/ml (al 0,9%) o de dextrosa inyectable 50 mg/ml (al 5%).
- Una vez completada la perfusión, enjuague el tubo con cloruro de sodio inyectable 9 mg/ml (al 0,9%) o de dextrosa inyectable 50 mg/ml (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 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.

1. Ronapreve se debe preparar utilizando el número adecuado de jeringas (ver sección 4.2, Tabla 4). 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 4) 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 por inyección subcutánea

- Para la administración de 1 dosis de 1200 mg de Ronapreve (600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab), reúna 4 jeringas (ver sección 4.2, Tabla 4) y prepare las inyecciones subcutáneas.
- Para la administración de Ronapreve en dosis de 600 mg (300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab), reúna 2 jeringas (ver sección 4.2, Tabla 4) 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).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1601/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 12 de noviembre de 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ronapreve 1.332 mg + 1.332 mg solución inyectable y para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Viales multidosis coenvasados de 1.332 mg

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).

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.

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial de casirivimab contiene 11,1 mg de polisorbato 80.

Cada vial de imdevimab contiene 11,1 mg de polisorbato 80.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido con un pH de aproximadamente 6,0 y una osmolalidad que varía de 279 a 418 mmol/kg para casirivimab y de 283 a 425 mmol/kg para imdevimab.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ronapreve está indicado para:

- El tratamiento de enfermedad por COVID-19 en adultos, adolescentes y niños de 2 años y mayores con un peso corporal de al menos 10 kg, que no requieran suplemento de oxígeno y que tengan un alto riesgo de progresar a COVID-19 grave
- 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 reciban suplemento de oxígeno, que tengan resultado negativo de la prueba de anticuerpos contra el SARS-CoV-2.
- La prevención de COVID-19 en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que pesen al menos 40 kg.

Ronapreve se debe utilizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales cuando estén disponibles y en función de la información sobre la actividad de casirivimab e imdevimab frente a las variantes virales circulantes en ese momento (ver las secciones 4.4 y 5.1).

4.2 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 perfusión intravenosa de acuerdo con la práctica médica local.

Posología

Ronapreve se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea dependiendo de la edad y el peso corporal del paciente, así como dependiendo de la intención de uso (es decir, tratamiento o prevención de la COVID-19).

Tratamiento de COVID-19 en adultos, adolescentes y niños de 2 años y mayores con un peso corporal de al menos 10 kg que no requieren suplemento de oxígeno

Las recomendaciones posológicas se muestran en la Tabla 1. En estos pacientes, el tratamiento con casirivimab e imdevimab se debe iniciar en los 7 días siguientes a la aparición de los síntomas de COVID-19.

Tabla 1: Recomendaciones posológicas de casirivimab e imdevimab para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de 2 años y mayores que no requieren suplemento de oxígeno

Peso corporal del paciente	Dosis de anticuerpo	Tamaño de la bolsa de perfusión precargada de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio o 50 mg/ml (5 %) de dextrosa	Volumen a extraer de cada vial respectivamente para volver a diluirlo antes de la administración (ver sección 6.6)	Volumen total por dosis única	Duración de la perfusión intravenosa
De 10 kg a menos de 20 kg	155 mg de casirivimab 155 mg de imdevimab.	50 ml, 100 ml, 150 ml	1,3 ml en total de un vial multidosis de 1 332 mg de casirivimab 1,3 ml en total de un vial multidosis de 1 332 mg de imdevimab	2,6 ml	2 horas
De 20 kg a menos de 40 kg	270 mg de casirivimab 270 mg imdevimab.	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,3 ml en total de un vial multidosis de 1 332 mg de casirivimab 2,3 ml en total de un vial multidosis de 1 332 mg de imdevimab	4,6 ml	2 horas
Al menos 40 kg	600 mg de casirivimab 600 mg de imdevimab.	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,5 ml en total de un vial multidosis de 1 332 mg de casirivimab 2,5 ml en total de un vial multidosis de 1 332 mg de imdevimab	10 ml	20 o 30 minutos dependiendo del volumen de perfusión, ver sección 6.6

En niños de 2 a 11 años y en todos los pacientes que pesen menos de 40 kg, casirivimab e imdevimab se administran juntos como una única perfusión intravenosa mediante una bomba o por gravedad (ver Tabla 1).

En adultos y adolescentes de 12 años y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg, casirivimab y imdevimab se administran como una única perfusión intravenosa o por inyección subcutánea (ver Tabla 1 y Tabla 4). Ver sección 4.4.

Tratamiento de COVID-19 en adultos y adolescentes con un peso corporal de al menos 40 kg que requieren suplemento de oxígeno

La dosis recomendada es de 4.000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab administrados en una perfusión intravenosa única (ver Tabla 2 de la ficha técnica (FT) de Ronapreve).

Tabla 2: Recomendaciones posológicas de casirivimab e imdevimab para el tratamiento de adultos y adolescentes que pesan al menos 40 kg y requieren suplemento de oxígeno

Indicación	Dosis de anticuerpo	Tamaño de la bolsa de perfusión precargada de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio o 50 mg/ml (5 %) de dextrosa	Volumen a extraer de cada vial respectivamente para volver a diluirlo antes de la administración (ver sección 6.6)	Volumen total por dosis única	Duración de la perfusión intravenosa
Tratamiento (pacientes que requieren suplemento de oxígeno)	4 000 mg de casirivimab y 4 000 mg de imdevimab	250 ml*	33,3 ml a partir de un vial multidosis de 1 332 mg de casirivimab, 33,3 ml a partir de un vial multidosis de 1 332 mg de imdevimab <i>Consulte también la ficha técnica de Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg solución inyectable y para perfusión</i>	66,6 ml	1 hora

* Extraiga y deseche 66,6 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9 %) o dextrosa 50 mg/ml (al 5 %) de la bolsa de perfusión antes de añadir casirivimab e imdevimab

Prevención de COVID-19 en pacientes adultos y adolescentes de 12 años y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg.

Profilaxis tras la exposición

La dosis recomendada es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados como una única perfusión intravenosa o por inyección subcutánea (ver tablas 3 y 4). Casirivimab e imdevimab se deben administrar tan pronto como sea posible después del contacto con un caso de COVID-19.

Profilaxis previa a la exposición

La dosis inicial es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados como una perfusión intravenosa única o inyección subcutánea. (ver tablas 3 y 4). Las dosis posteriores son 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab vía perfusión intravenosa o inyección subcutánea una vez cada 4 semanas hasta que no sea necesario más profilaxis. No hay datos disponibles sobre dosis repetidas más allá de las 24 semanas (6 dosis).

Tabla 3: Recomendaciones posológicas de casirivimab e imdevimab para la prevención en pacientes adultos y adolescentes con un peso corporal de al menos 40 kg

Indicación	Dosis de anticuerpo	Tamaño de la bolsa de perfusión precargada de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio o 50 mg/ml (5 %) de dextrosa	Volumen a extraer de cada vial respectivamente para volver a diluirlo antes de la administración (ver sección 6.6)	Volumen total por dosis única	Duración de la perfusión intravenosa
Profilaxis tras la exposición (dosis única) Profilaxis previa a la exposición (dosis inicial)	600 mg casirivimab y 600 mg imdevimab	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	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	10 ml	20 o 30 minutos (dependiendo del volumen de dilución, ver sección 6.6)
Profilaxis previa a la exposición (dosis repetida)	300 mg casirivimab y 300 mg imdevimab	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	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	5 ml	20 o 30 minutos (dependiendo del volumen de dilución, ver sección 6.6)

Omisión de dosis

No se deben omitir dosis y se debe seguir el régimen de dosificación lo más estrictamente posible. Si se olvida una dosis de Ronapreve, se debe administrar lo antes posible. Para dosis repetidas (profilaxis previa a la exposición), la pauta de administración se debe ajustar para mantener el intervalo apropiado entre dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de casirivimab e imdevimab en los siguientes grupos, ya que no hay datos disponibles:

- niños < 2 años y que pesen < 10 kg, que no requieren suplemento de oxígeno para el tratamiento de COVID-19
- niños < 12 años y que pesen < 40 kg, que reciben suplemento de oxígeno para el tratamiento de COVID-19
- niños < 12 años y que pesen < 40 kg para la prevención de COVID-19

Método de administración

Ronapreve es solo para uso intravenoso o subcutáneo. Cada vial es para uso multidosis.

Perfusión intravenosa

Para instrucciones detalladas sobre la preparación y administración de este medicamento, ver sección 6.6.

La 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 sección 4.4).

Inyección subcutánea

Para instrucciones detalladas sobre la preparación y administración de este medicamento, ver sección 6.6.

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).

Tabla 4: Preparación de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab o 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab para inyección subcutánea

Indicación	Dosis Ronapreve	Volumen Total para 1 Dosis	Volumen a extraer de cada vial respectivamente para preparar 4 jeringas
Tratamiento (pacientes de 12 años y mayores que pesen al menos 40 kg y que no requieren suplemento de oxígeno), profilaxis tras la exposición (dosis única) Profilaxis previa a la exposición (dosis inicial)	600 mg casirivimab y 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml (2x) de un vial multidosis de 1.332 mg de casirivimab 2,5 ml (2x) de un vial multidosis de 1.332 mg de imdevimab
Indicación	Dosis Ronapreve	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 multidosis de 1.332 mg de casirivimab 2,5 ml de un vial multidosis de 1.332 mg de imdevimab

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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.

Resistencia a los antivíricos

Casirivimab e imdevimab se desarrollaron para ser eficaces contra el SARS-CoV-2 antes de la aparición de las variantes Ómicron. Debido a la disminución de la actividad neutralizante in vitro, no se prevé que casirivimab e imdevimab confieran protección contra la infección por variantes víricas que presenten mutaciones en la proteína *spike* características de las variantes Ómicron (ver sección 5.1).

Las decisiones sobre el uso de Ronapreve para el tratamiento o la profilaxis deben tener en cuenta lo que se conoce sobre las características de los virus SARS-CoV-2 en circulación, incluidas las diferencias regionales o geográficas y la información disponible sobre los patrones de susceptibilidad de Ronapreve. Ver sección 5.1.

Se debe informar a los pacientes que reciben Ronapreve como profilaxis de la posibilidad de que se produzcan infecciones postvacunales. Si se presentan signos o síntomas de COVID-19 (los síntomas más frecuentes incluyen fiebre, escalofríos, garganta irritada, tos, cansancio y pérdida del gusto o del olfato de nueva aparición; los síntomas más graves incluyen dificultad para respirar o falta de aliento, pérdida del habla o de la movilidad, o confusión y dolor en el pecho), se debe aconsejar al paciente que busque atención médica de inmediato.

Administración subcutánea para el tratamiento de COVID-19

La eficacia clínica de Ronapreve cuando se administra por vía subcutánea para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 no se ha evaluado en los ensayos clínicos (ver sección 5.1). 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 (ver sección 4.8). Si se presentan signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa o anafilaxia, suspenda inmediatamente la administración e inicie los medicamentos apropiados y/o cuidados de apoyo.

Se han observado casos de síncope convulsivo tras la administración vía intravenosa y subcutánea (ver sección 4.8). El síncope convulsivo se debe diferenciar de las convulsiones y se debe tratar según esté indicado clínicamente.

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 comúnmente notificados para estas reacciones incluyen náuseas, escalofríos, mareos (o síncope), erupción cutánea, urticaria, prurito, taquipnea y rubor. Sin embargo, las reacciones relacionadas con la perfusión pueden aparecer como eventos 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.

Polisorbato

Este medicamento contiene 11,1 mg de polisorbato 80 en cada vial de 1.332 mg/11,1 ml de casirivimab y 1.332 mg/11,1 ml de imdevimab, equivalente a 1 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

Se deben tener en cuenta las alergias conocidas del paciente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentos-medamento. Casirivimab e imdevimab son anticuerpos monoclonales, que no se excretan ni metabolizan por vía renal por las enzimas del citocromo P450; por lo tanto, es poco probable que haya interacciones con medicamentos concomitantes que se excretan por vía renal o que son sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre el uso de casirivimab e imdevimab en mujeres embarazadas son limitados. Los datos procedentes de estudios clínicos, cohortes de registro y en la vigilancia poscomercialización, incluyen un total de 364 mujeres embarazadas que han estado expuestas a casirivimab y imdevimab, en las que no se identificaron efectos adversos asociados al uso de casirivimab y imdevimab durante el embarazo o en la salud del feto en desarrollo. 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 imdevimab se dirigen directamente a la proteína spike del SARS-CoV-2. Ronapreve 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 SRAS-CoV-2 y en vista de la baja absorción sistémica tras la ingestión oral de anticuerpos, se puede considerar la administración de Ronapreve durante la lactancia cuando esté clínicamente indicado

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ronapreve sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En total 8.796 pacientes (alrededor de 6.373 por vía intravenosa y 2.423 por vía subcutánea) han sido tratados con casirivimab e imdevimab en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con más frecuencia se relacionan con reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) y reacciones en el lugar de la inyección (RLI).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas se resumen en la Tabla 5 según la Clasificación por órganos y sistemas. La frecuencia se define como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 5: Lista de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y estudios poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Administración intravenosa		
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia	Rara
	Hipersensibilidad	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareos* Síncope convulsivo	Poco frecuentes Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Rubor*	Poco frecuentes
Trastornos torácicos, mediastínicos y del sistema respiratorio	Taquipnea	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Nauseas*	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito*	Poco frecuente
	Erupción cutánea*	Poco frecuente
	Urticaria*	Rara

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Escalofríos*	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacciones relacionadas con la perfusión	Poco frecuentes
Administración subcutánea		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito*	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la inyección ¹	Frecuentes

¹Las RLI incluyen eritema, prurito, equimosis, edema, dolor, sensibilidad, urticaria y síncope convulsivo.

* En algunos casos, los síntomas de las RRP y RLI se han notificado como reacciones adversas individuales.

Población pediátrica

Administración intravenosa

En el estudio COV-2067, 98 adolescentes ≥ 12 y < 18 años y 102 niños ≥ 2 y < 12 años recibieron tratamiento con casirivimab e imdevimab. En el estudio RECOVERY, 4 adolescentes ≥ 12 y < 18 años recibieron tratamiento con casirivimab e imdevimab. El perfil de seguridad observado en estos estudios fue similar al de los pacientes adultos.

Administración subcutánea

En el estudio COV-2069, 66 adolescentes ≥ 12 y < 18 años recibieron tratamiento con casirivimab e imdevimab. El perfil de seguridad fue similar al observado en los pacientes adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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 sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se han administrado dosis de hasta 4.000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab. No hay datos disponibles con dosis más altas.

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de casirivimab e imdevimab. El tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de apoyo generales, incluida la monitorización de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Casirivimab:

Grupo farmacoterapéutico: Sueros inmunes e inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales antivíricos.
Código ATC: J06BD07

Mecanismo de acción

Casirivimab (IgG1 κ) e imdevimab (IgG1 λ) son dos anticuerpos monoclonales recombinantes humanos

que no tienen modificadas las regiones Fc. Casirivimab y 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.

Actividad antiviral in-vitro

En un ensayo de neutralización del virus SARS-CoV-2 en células Vero E6, casirivimab, imdevimab, y casirivimab e imdevimab en conjunto neutralizaron el SARS CoV 2 (USA WA1/2020 aislado) con valores de EC₅₀ de 37,4 pM (0,006 µg/ml), 42,1 pM (0,006 µg/ml), y 31,0 pM (0,005 µg/ml), respectivamente.

Resistencia

Existe un riesgo potencial de fallo del tratamiento debido a un desarrollo de variantes resistentes a casirivimab e imdevimab, administrados conjuntamente.

La actividad neutralizante de casirivimab, imdevimab, y casirivimab e imdevimab en conjunto se evaluó frente a las variantes de la proteína S, incluyendo las variantes conocidas de preocupación (VOC)/interés (VOI), variantes identificadas en estudios in vitro de escape y variantes de datos públicamente accesibles sobre genoma de SARS CoV-2 obtenidos de la Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID). La actividad neutralizante de casirivimab e imdevimab contra las variantes de preocupación/interés se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Datos de neutralización de partículas pseudotipadas similares a virus para la secuencia completa o sustituciones clave de variantes de la proteína S del SARS-CoV-2 de variantes de preocupación/interés* con casirivimab e imdevimab solos o en combinación

Linaje con sustituciones de proteínas <i>Spike</i>	Sustituciones clave probadas	Susceptibilidad reducida a casirivimab e imdevimab en combinación	Susceptibilidad reducida a casirivimab	Susceptibilidad reducida a imdevimab
B.1.1.7 (Alfa)	Proteína S completa ^a	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e
B.1.351 (Beta)	Proteína S completa ^b	ningún cambio ^e	45-veces	ningún cambio ^e
P.1 (Gamma)	Proteína S completa ^c	ningún cambio ^e	418-veces	ningún cambio ^e
B.1.617.2 (Delta)	Proteína S completa ^c	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e
B.1.617.2/AY.3 (Delta)	L452R+T478K	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	ningún cambio ^e	9 veces	ningún cambio ^e
AY 4.2 (Delta)	Y145H+A222V+L452R+T478K	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e
B.1.427/B.1.429 (Epsilon)	L452R	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e
B.1.526 (Iota) ^f	E484K	ningún cambio ^e	25-veces	ningún cambio ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (Kappa)	L452R+E484Q	ningún cambio ^e	7-veces	ningún cambio ^e
B.1.621/B.1.621.1 (Mu)	R346K, E484K, N501Y	ningún cambio ^e	23-veces ^e	ningún cambio ^e
C.37 (Lambda)	L452Q+F490S	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omicron)	Proteína S completa ^h	>1.013-veces	>1.732-veces	>754-veces

Linaje con sustituciones de proteínas <i>Spike</i>	Sustituciones clave probadas	Susceptibilidad reducida a casirivimab e imdevimab en combinación	Susceptibilidad reducida a casirivimab	Susceptibilidad reducida a imdevimab
BA.1.1 (Ómicron)	Proteína S completa ⁱ	>1.461 veces	>1.336 veces	>1.109 veces
BA.2 (Ómicron) ^j	Proteína S completa ^k	325 veces	>1.369 veces	264 veces
BA.2.12.1 (Ómicron) ^j	Proteína S completa ^l	275 veces	>702 veces	138 veces
BA.2.75 (Ómicron) ^j	Proteína S completa ^m	881 veces	289 veces	>1.148 veces
BA.3 (Ómicron)	Proteína S completa ⁿ	>1.457 veces	>1.259 veces	>900 veces
BA.4/BA.5 (Ómicron) ^j	Proteína S completa ^o	201 veces	>653 veces	54 veces
BA.4.6 (Ómicron) ^j	Proteína S completa ^p	>1.611 veces	>687 veces	>1.148 veces
BQ.1 (Ómicron) ^j	Proteína S completa ^q	>1.913 veces	>1.329 veces	>1.615 veces
BQ.1.1 (Ómicron) ^j	Proteína S completa ^r	>1.368 veces	>1.171 veces	>1.377 veces
XBB (Ómicron) ^j	Proteína S completa ^s	>1.368 veces	>1.171 veces	>1.377 veces

^a Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante B.1.1.7 (Alfa) de la proteína spike completa. Se encontraron los siguientes cambios en la variante original de la proteína spike: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante B.1.351 (Beta) de la proteína spike completa. Se encontraron los siguientes cambios en la proteína spike respecto a la de la variante original: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante P.1 (Gamma) de la proteína spike completa. Se encontraron los siguientes cambios en la proteína spike respecto a la de la variante original: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d Para AY.1: Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante de la proteína spike completa. Los siguientes cambios en la proteína spike respecto a la de la variante original se encuentran en la variante: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

e Ningún cambio: ≤ 5-veces reducción de la susceptibilidad.

^f No todos los aislados del linaje de Iota incluyen la sustitución E484K (a partir de febrero de 2021).

^g Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante B.1.617.2 (Delta) de la proteína spike completa. Se encontraron los siguientes cambios en la proteína spike respecto a la de la variante original: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R y D950N.

^h Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante B.1.1.529/BA.1 (Ómicron) de la proteína spike completa. En la variante se encuentran los siguientes cambios con respecto a la variante original de la proteína spike: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

ⁱ Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante BA.1.1 (Ómicron) de la proteína spike completa. En la variante se encuentran los siguientes cambios con respecto a la variante original de la proteína spike: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, R346K, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K y L981F.

^j Los valores mostrados representan la media geométrica de al menos 3 ensayos repetidos.

^k Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante BA.2 (Ómicron) de la proteína spike completa. En la variante se encuentran los siguientes cambios con respecto a la variante original de la proteína spike: T19I, del24-26, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

¹ Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante BA.2.12.1 (Ómicron) de la proteína spike completa. En la variante se aprecian los siguientes cambios con respecto al tipo natural de la proteína S: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452Q, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, S704L, N764K, D796Y, Q954H y N969K.

^m Se analizaron las VLP pseudotipadas con la variante completa BA.2.75 (Ómicron) de proteína añadida. En la variante se encuentran los siguientes cambios con respecto a la variante original de la proteína spike: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, K147E, W152R, F157L, I210V, V213G, G257S, G339H, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

ⁿ Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante BA.3 (Ómicron) de la proteína spike completa. En la variante se observan los siguientes cambios de la proteína añadida de tipo natural: A67V, H69del, V70del, T95I, G142D, V143del, Y144del, Y145del, N211del, L212I, G339D, S371F, S373P, S375F, D405N, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^o Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante BA.4/BA.5 (Ómicron) de la proteína spike completa. BA.4 y BA.5 tienen una secuencia idéntica de la proteína S. En la variante se encuentran los siguientes cambios con respecto a la variante original de la proteína spike: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^p Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante BA.4.6 (Ómicron) de la proteína spike completa. En la variante se encuentran los siguientes cambios con respecto a la variante original de la proteína spike: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^q Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante BQ.1 (Ómicron) de la proteína spike completa. En la variante se encuentran los siguientes cambios con respecto a la variante original de la proteína spike: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^r Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante BQ.1.1 (Ómicron) de la proteína spike completa. En la variante se encuentran los siguientes cambios con respecto a la variante original de la proteína spike: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^s Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante XBB (Ómicron) de la proteína spike completa. En la variante se encuentran los siguientes cambios con respecto a la variante original de la proteína spike: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, V83A, G142D, Y144-, H146Q, Q183E, V213E, G339H, R346T, L368I, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, V445P, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, F486S, F490S, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.* Variantes de preocupación/interés según la definición de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, 2021) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Consulte la Tabla 7 para obtener una lista completa de las variantes auténticas de SARS-CoV-2 de preocupación/interés evaluadas para determinar la susceptibilidad a casirivimab e imdevimab solos y en combinación.

Tabla 7: Datos de neutralización para variantes auténticas de preocupación/interés del SARS-CoV-2 con casirivimab e imdevimab solos o juntos

Linaje con sustituciones de proteínas Spike	Susceptibilidad reducida a casirivimab e imdevimab en combinación	Susceptibilidad reducida a casirivimab	Susceptibilidad reducida a imdevimab
B.1.1.7 (Alfa)	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a
B.1.351 (Beta)	ningún cambio ^a	5-veces	ningún cambio ^a
P.1 (Gamma)	ningún cambio ^a	>371-veces	ningún cambio ^a
AY.1 (Delta)	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a
B.1.617.1 (Kappa)	ningún cambio ^a	6-veces	ningún cambio ^a
B.1.617.2 (Delta)	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a
C.37 (Lambda)	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a
B.1.621 (Mu)	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a
BA.2 (Ómicron)	513 veces	>531 veces	1.028 veces
BA.2.12.1 (Ómicron)	239 veces	>531 veces	1.081 veces
BA.4 (Ómicron)	617 veces	>1.191 veces	473 veces

^a Ningún cambio: reducción de la susceptibilidad $\leq$ 5-veces

Eficacia clínica

Tratamiento de COVID-19

COV-2067 – Cohorte adulta ($\geq$ 18 años)

El estudio COV-2067, fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo evaluando casirivimab e imdevimab para el tratamiento de pacientes con COVID-19 (sintomático con SARS-CoV-2 detectado cuantitativamente por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa [RT-qPCR]) que no requerían suplemento de oxígeno y tenían alto riesgo de progresar a enfermedad grave.

En la cohorte 1 de este ensayo fase 3, los pacientes no vacunados previamente frente el SARS-CoV-2 fueron asignados aleatoriamente, dentro de los 7 días siguientes al inicio de los síntomas, a una única perfusión intravenosa de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab (n = 1.347), 1.200 mg de casirivimab y 1.200 mg de imdevimab (n = 2.036), o placebo (n = 2.009).

Los pacientes en la cohorte 1 de ensayo fase 3 con al menos un factor de riesgo listado en el protocolo, para desarrollar COVID-19 grave (estos incluyeron Edad > 50 años, obesidad definida como IMC $\geq$ 30 kg / m², enfermedad cardiovascular incluyendo hipertensión, enfermedad pulmonar crónica incluyendo

asma, diabetes mellitus tipo 1 y 2, enfermedad renal crónica incluyendo aquellos en diálisis, enfermedad hepática crónica, embarazo e inmunodeprimidos.

La mediana de edad era de 50 años (con un 13,1% de los sujetos de 65 años o más), y el 51,4% de los sujetos eran mujeres. Los datos demográficos y las características de la enfermedad estaban equilibrados en los grupos de tratamiento con casirivimab e imdevimab y placebo.

La variable principal fue la proporción de sujetos con ≥ 1 hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el Día 29.

Tabla 8: Resumen de los resultados clave de la fase 3 del estudio COV-2067

	1.200 mg IV n = 1.192	Placebo n = 1.193	2400 mg IV n = 812	Placebo n = 1.790
Pacientes con ≥ 1 hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte hasta el día 29				
Reducción del riesgo	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Número de pacientes con eventos	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: el conjunto de análisis completo modificado incluyó a aquellos sujetos con un resultado positivo de RT-qPCR de SARS-CoV-2 de un hisopo nasofaríngeo (NP) en el momento de la aleatorización, y con al menos un factor de riesgo de COVID-19 grave.

La mediana del tiempo hasta la resolución de los síntomas, según se registró en un diario de síntomas diario específico del ensayo, se redujo de 13 días con placebo a 10 días con ambas dosis de casirivimab e imdevimab (p < 0,0001).

COV-2067 - Cohorte pediátrica (<18 años)

En la cohorte 2 de este ensayo, 206 pacientes menores de 18 años con al menos un factor de riesgo para desarrollar COVID-19 grave fueron asignados aleatoriamente para recibir una única perfusión intravenosa de 1.200 mg de casirivimab e imdevimab (o una dosis equivalente en función del peso corporal; n = 129), una dosis de 2.400 mg de casirivimab e imdevimab (o una dosis equivalente en función del peso corporal; n = 75) o placebo (n = 2). Tras el análisis provisional especificado previamente en pacientes adultos, se eliminó el grupo de placebo.

La mediana de edad era de 11 años (el 50 % de los pacientes tenían menos de 12 años).

Las variables de eficacia eran descriptivas y se evaluaron en pacientes con un resultado positivo en la RT-qPCR del SARS-CoV-2 de un hisopo nasofaríngeo en el momento de la aleatorización. En la cohorte pediátrica no se produjeron muertes ni hospitalizaciones relacionadas con COVID-19.

RECOVERY

RECOVERY es un estudio en marcha multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto que evalúa la eficacia y la seguridad de posibles tratamientos en pacientes hospitalizados con enfermedad por COVID-19. En el estudio RECOVERY se incluyó a pacientes hospitalizados sin oxígeno, oxigenoterapia de bajo o alto flujo, ventilación no invasiva o invasiva y ECMO. En este estudio, 9.785 pacientes en el Reino Unido, fueron asignados aleatoriamente, para recibir una única perfusión IV de 4.000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab más el tratamiento habitual (n=4.839) o el tratamiento habitual únicamente (n=4.946, en lo sucesivo denominado sólo tratamiento habitual). Los pacientes podían recibir entre 0 y 4 tratamientos además del tratamiento estándar.

Se incluyeron pacientes que tenían infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio o sospechas clínicas de infección independientemente del soporte respiratorio requerido. Los resultados de las pruebas serológicas iniciales se utilizaron para definir las poblaciones de análisis.

Al inicio del estudio, la media de edad era de 62 años (con un 30 % de pacientes de 70 años o mayores y 11 adolescentes ≥ 12 y < 18 años) y el 63 % de los pacientes eran hombres. Las características demográficas iniciales y las características de la enfermedad estuvieron bien equilibradas en el grupo de tratamiento con casirivimab e imdevimab y el grupo con tratamiento habitual únicamente. Los pacientes fueron reclutados en el estudio cuando la variante B.1.1.7 (alfa) era la variante dominante en el Reino Unido. El soporte respiratorio que recibieron los pacientes incluyó un 7 % sin suplemento de oxígeno, un 61 % con oxígeno simple, un 26 % con ventilación no invasiva y un 6 % con ventilación invasiva (incluidos 17 pacientes con ECMO). En los pacientes que eran seronegativos al inicio, el 10 % sin suplemento de oxígeno al inicio, el 66 % recibían suplemento de oxígeno simple, el 21 % recibían ventilación no invasiva y el 2 % recibían ventilación invasiva (incluido un paciente tratado con ECMO). Aproximadamente el 94% de los pacientes asignados aleatoriamente recibieron corticosteroides como parte del tratamiento estándar.

La variable principal del estudio fue la mortalidad por cualquier causa a los 28 días en todos los pacientes que fueron asignados aleatoriamente que eran seronegativos al inicio del estudio. Los resultados se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9: Resumen de los resultados de la variable principal del estudio RECOVERY

	4.000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab (vía intravenosa) más el tratamiento habitual	Sólo tratamiento habitual
	n=1.633	n=1.520
Mortalidad por cualquier causa a los 28 días en pacientes seronegativos		
Número de pacientes por cualquier causa de mortalidad (%)	396 (24%)	452 (30%)
Rate Ratio (IC del 95%)	0,79 (0,69 – 0,91) (p=0,0009)	

En los pacientes seropositivos, la mortalidad por cualquier causa a los 28 días fue del 16% (410/2.636) en el grupo de casirivimab+imdevimab y del 15% (384/2.636) en el grupo de tratamiento habitual únicamente (rate ratio 1,09 [IC del 95%: 0,94, 1,25]).

En los pacientes seronegativos de edad ≥ 80 años, la mortalidad por cualquier causa a los 28 días fue del 54,5 % (126/231) y del 57,5 % (134/233) en los grupos de casirivimab+imdevimab y de tratamiento habitual únicamente, respectivamente (coeficiente de tasa 0,97 [IC del 95%: 0,76, 1,25]).

La prueba estadística de la variable secundaria del estudio se realizó fuera de la estructura jerárquica del estudio y, por lo tanto, se considera descriptiva.

La variable secundaria del estudio fue el alta del hospital dentro de los 28 días y fue más común en toda la población seronegativa asignada aleatoriamente a tratamiento con casirivimab e imdevimab en comparación con la población que recibió el tratamiento habitual únicamente (64 % frente a 58 %; rate ratio 1,19 [IC del 95 %: 1,09, 1,31]), con una mediana de estancia hospitalaria 4 días más corta (13 días frente a 17 días).

Entre toda la población seronegativa del estudio asignada aleatoriamente que no recibía ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio, el tratamiento con casirivimab e imdevimab se asoció con un menor cociente de riesgos a la variable de estudio combinada de ventilación mecánica invasiva o muerte (31 % frente a 37 %; riesgo relativo 0,83 [IC del 95 %: 0,75, 0,92]).

COV-2066

El estudio COV-2066 fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó casirivimab e imdevimab para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 con

suplemento de oxígeno con dispositivos de oxígeno de flujo bajo (p. ej., mascarilla facial o cánula nasal) o sin suplemento de oxígeno. En este ensayo de fase 2/3, 1.197 pacientes presentaron un resultado positivo en la RT-qPCR del SARS-CoV-2 al inicio y se les asignó aleatoriamente 1:1:1 a una perfusión intravenosa única de 1.200 mg de casirivimab y 1.200 mg de imdevimab (n=406), 4.000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab (n=398), o placebo (n=393), y todos los pacientes recibieron casirivimab e imdevimab, o placebo, además del tratamiento habitual para COVID-19. El tamaño general de la muestra fue más pequeño de lo previsto debido a la terminación anticipada del estudio después de varios meses de bajas tasas de reclutamiento. En general, se observaron efectos similares en pacientes sin suplemento de oxígeno o con dispositivos de oxígeno de flujo bajo para dosis de 2.400 mg de casirivimab e imdevimab y de 8.000 mg de casirivimab e imdevimab, lo que indica la ausencia de un efecto de dosis en esta población. Para el análisis de eficacia, estos grupos que recibieron distintas dosis se combinaron para la comparación frente al grupo de placebo.

Al inicio del estudio, la mediana de edad era de 62 años (44 % de los pacientes tenía 65 años o más) y el 54 % de los pacientes eran hombres, el 43 % eran seronegativos, el 48 % eran seropositivos y el 9 % tenían un estado serológico desconocido. El soporte respiratorio inicial recibido por los pacientes incluía un 44 % sin suplemento de oxígeno y un 56 % con dispositivos de oxígeno de bajo flujo. Antes de ser aleatorizados, aproximadamente el 33 % de los pacientes recibieron remdesivir y el 50 % corticosteroides sistémicos como parte del tratamiento estándar. Los datos demográficos iniciales y las características de la enfermedad estaban bien equilibrados entre el grupo de tratamiento con casirivimab e imdevimab y el grupo con placebo.

La variable primaria de valoración de la eficacia virológica fue el cambio diario del promedio ponderado en el tiempo desde el inicio en la carga viral ($\log_{10}$ copias/ml) hasta el día 7, medido por RT-qPCR en muestras de hisopos NP, en pacientes que eran seronegativos y tenían un resultado de RT-qPCR positiva a SARS CoV 2 al inicio. El tratamiento con casirivimab e imdevimab para el grupo de dosis combinadas supuso una reducción estadísticamente significativa en la carga viral media de LS ($\log_{10}$ copias/ml) en comparación con placebo (-0,28 $\log_{10}$ copias/ml/día para casirivimab e imdevimab; p=0,0172).

La variable de estudio primaria fue la proporción de pacientes con un resultado positivo de SARS CoV 2 RT-qPCR que murieron o recibieron ventilación mecánica.

El tratamiento con casirivimab e imdevimab para el grupo de dosis combinadas dio como resultado una proporción reducida de pacientes con una carga viral alta que fallecieron o recibieron ventilación mecánica desde el día 6 hasta el día 29, pero la variable de estudio no alcanzó diferencias estadísticamente significativas (reducción del riesgo relativo [RRR] 25,5 % [IC del 95 % -16,2 %, 52,2 %]; p=0,2048).

El tratamiento con casirivimab e imdevimab para el grupo de dosis combinadas resultó en una RRR del 47,1 % (IC del 95 %, 10,2 % - 68,8 %) en la proporción de pacientes seronegativos que murieron o recibieron ventilación mecánica desde el día 6 hasta el día 29.

En un análisis posterior correspondiente de todos los pacientes seronegativos de edad ≥ 80 años, asignados aleatoriamente, la mortalidad por cualquier causa entre el día 1 y el día 29 fue del 18,1% (19/105 pacientes) y del 30,0% (18/60 pacientes) en los grupos de casirivimab+imdevimab (dosis combinadas) y placebo, respectivamente (cociente de riesgos 0,60 [IC del 95%: 0,34, 1,06]).

Prevención del COVID-19

El estudio COV-2069 fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado que compara 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados vía subcutánea con placebo para la prevención del COVID-19 en contactos domésticos asintomáticos de personas infectadas con SARS-CoV-2 con síntomas (caso índice). Los sujetos no habían sido vacunados previamente contra el SARS-CoV-2.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a una dosis de casirivimab y de imdevimab o placebo dentro de las 96 horas posteriores a la recolección de la muestra del caso índice con resultado positivo a la prueba de diagnóstico (RT-qPCR) de SARS-CoV-2.

Los individuos aleatorizados con un resultado negativo en la prueba de RT-qPCR del SARS-CoV-2, al inicio del estudio, fueron asignados a la Cohorte A y aquellos con un resultado positivo en la prueba de RT-qPCR de SARS-CoV-2, fueron asignados a la Cohorte B.

Cohorte A

La población de análisis principal incluyó sujetos que eran negativos para la RT-qPCR del SARS-CoV-2 y seronegativos al inicio del estudio. Los sujetos que eran seropositivos o que tenían una serología inicial indeterminada/ausente fueron excluidos del análisis primario de eficacia.

Para la población de análisis primaria al inicio del estudio, la edad media fue de 44 años (el 9% de los sujetos tenían 65 años o más), el 54% de los sujetos eran mujeres. Los datos demográficos y las características de la enfermedad basales estaban bien equilibrados en los grupos de tratamiento con casirivimab e imdevimab y placebo.

La variable primaria fue la proporción de sujetos que desarrollaron COVID-19 sintomático RT qPCR confirmado hasta el día 29. Hubo una reducción estadísticamente significativa del 81% del riesgo en el desarrollo de COVID-19 en pacientes tratados con casirivimab e imdevimab versus placebo. En un análisis de sensibilidad que incluyó a todos los sujetos negativos a la RT-qPCR al inicio del estudio, independientemente del estado serológico inicial, se produjo una reducción estadísticamente significativa del 82% del riesgo de desarrollar COVID-19 con el tratamiento con casirivimab e imdevimab en comparación con el placebo.

Tabla 10: Análisis primario del estudio COV-2069, cohorte B

	Casirivimab e imdevimab (dosis única de 1.200 mg)	Placebo
Población de análisis primario: seronegativo al inicio del estudio	n = 753	n = 752
Riesgo de COVID-19		
Hasta el día 29 (variable de estudio principal)		
Reducción del riesgo no ajustada (Odds ratio ajustado, p-valor) ¹	81% (0,17; p < 0,0001)	
Número de individuos con síntomas	11 (1,5%)	59 (7,8%)

1. El intervalo de confianza (IC) con valor-p nominal basado en *odds ratio* (grupo casirivimab e imdevimab frente al grupo placebo) utilizando un modelo de regresión logística con los efectos categóricos fijos del grupo de tratamiento, grupo de edad (edad en años: > = 12 a < 50 y > = 50) y región (EE. UU. Frente a no EE. UU.).

Cohorte B

La población de análisis primaria incluyó sujetos asintomáticos que eran positivos para SRAS-CoV-2 RT-qPCR y seronegativos al inicio del estudio.

Para la población de análisis principal al inicio del estudio, la mediana de edad fue de 40 años (el 11% de los sujetos tenían 65 años o más), el 55% de los sujetos eran mujeres. Los datos demográficos y las características de enfermedades basales estaban bien equilibrados en los grupos de tratamiento con casirivimab e imdevimab y placebo.

La variable principal fue la proporción de individuos que desarrollaron COVID-19 RT-qPCR confirmado hasta el día 29. Hubo una reducción del riesgo del 31% en el desarrollo de COVID-19 en pacientes tratados con casirivimab e imdevimab frente a placebo. En el análisis de sensibilidad que incluyó a todos los pacientes con resultado positivos para RT-qPCR al inicio del estudio, independientemente del estado serológico inicial, donde hubo una reducción del riesgo del 35% de

COVID-19 confirmado por RT-qPCR con tratamiento con casirivimab e imdevimab en comparación con placebo.

Tabla 11: Análisis primario del estudio COV-2069, cohorte B

	casirivimab e imdevimab (dosis única de 1.200 mg)	Placebo
Población de análisis primario: seronegativo al inicio del estudio	n = 100	n = 104
Riesgo de COVID-19		
Hasta el día 29 (variable de estudio principal)		
Reducción del riesgo no ajustada (Odds ratio ajustado, valor-p)	31% (0,54; p = 0,0380)	
Número de individuos con síntomas	29 (29%)	44 (42,3%)

1. El intervalo de confianza (IC) con valor p basado en el *odds ratio* (grupo casirivimab e imdevimab frente al grupo placebo) utilizando un modelo de regresión logística con los efectos categóricos fijos del grupo de tratamiento, grupo de edad (edad en años: > = 12 a < 50 y > = 50) y región (EE. UU. Frente a ex EE. UU.).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tanto casirivimab como imdevimab mostraron una farmacocinética (PK) lineal y proporcional a la dosis en los rangos de dosis intravenosa (entre 150 a 4.000 mg de cada anticuerpo monoclonal) y de dosis subcutánea (entre 300 mg y 600 mg de cada anticuerpo monoclonal) evaluada en ensayos clínicos.

La concentración máxima media ($C_{m\acute{a}x}$), el área bajo la curva de 0 a 28 días (AUC_{0-28}) y la concentración 28 días después de la dosificación (C_{28}) para casirivimab e imdevimab fueron comparables después de una sola dosis de 1.200 mg (600 mg de cada anticuerpo monoclonal) vía intravenosa (182,7 mg/l, 1.754,9 mg.día/l, 37,9 mg/l, respectivamente para casirivimab, y 181,7 mg/l, 1.600,8 mg.día/l, 27,3 mg/l, respectivamente para imdevimab), o una única dosis subcutánea de .200 mg (600 mg de cada anticuerpo monoclonal) (52. 5 mg/l, 1.121,7 mg.día/l, 30,5 mg/l, respectivamente para casirivimab, y 49,2 mg/l, 1.016,9 mg.día/l, 25,9 mg/l, respectivamente para imdevimab).

Para el régimen intravenoso de 8.000 mg (4.000 mg de cada anticuerpo monoclonal) en pacientes que requieren ventilación mecánica, la media de la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$), el área bajo la curva de 0 a 28 días (AUC_{0-28}) y la concentración a los 28 días de la administración (C_{28}) de casirivimab y imdevimab fueron de 1.046 mg/l, 9.280 mg/día/l, 165,2 mg/l, respectivamente para casirivimab, y 1.132 mg/l, 8.789 mg/día/l, 136,2 mg/l, respectivamente para imdevimab, después de una dosis intravenosa única.

Para la profilaxis previa a la exposición de regímenes intravenosos y subcutáneos con administración mensual de 300 mg de cada uno (casirivimab e imdevimab) después de una dosis inicial (de carga) de 600 mg de cada uno (casirivimab e imdevimab), la mediana prevista de casirivimab e imdevimab $C_{trough, ss}$ en suero es similar a las concentraciones medias observadas en suero en el día 29 para una única dosis subcutánea de casirivimab e imdevimab 1.200 mg (600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab).

Absorción

Casirivimab e imdevimab administrados como una sola dosis intravenosa dan como resultado concentraciones máximas en suero al final de la perfusión. La mediana (rango) de tiempo para alcanzar las estimaciones de la concentración sérica máxima de casirivimab e imdevimab ($T_{m\acute{a}x}$) después de una única dosis subcutánea de 600 mg de cada anticuerpo monoclonal es de 6,7 (rango 3,4 - 13,6) días y 6,6 (rango 3,4 - 13,6) días para casirivimab e imdevimab, respectivamente.

Tras la administración de una dosis única de 600 mg de cada anticuerpo monoclonal, casirivimab e imdevimab tuvieron una biodisponibilidad estimada del 71,8% y el 71,7%, respectivamente.

Distribución

El volumen total de distribución estimado mediante el análisis farmacocinético poblacional fue de 7.072 l y 7.183 l para casirivimab e imdevimab, respectivamente.

Biotransformación

Como anticuerpos monoclonales humanos IgG1, se espera que casirivimab e imdevimab se degraden en pequeños péptidos y aminoácidos a través de rutas catabólicas de la misma manera que la IgG endógena.

Eliminación

La mediana (percentil 5, percentil 95) de la vida media de eliminación en suero después de una dosis de 600 mg de cada anticuerpo monoclonal fue de 29,831,2 (16,4; 43,1) días y 27,326,2 (16,9; 35,6) días, respectivamente, para casirivimab e imdevimab. La media (percentil 5, percentil 95) del aclaramiento fue de 0,188 (0,11, 0,30) y 0,227 (0,15, 0,35), respectivamente, para casirivimab y imdevimab.

En los pacientes que requirieron suplemento de oxígeno, las semividas de eliminación sérica medias (percentiles 5, percentil 95) tras la administración de una dosis de 4.000 mg de cada anticuerpo monoclonal fueron de 21,9 (12,4; 36,9) días y 18,8 (11,7; 29,4) días, respectivamente, para casirivimab y imdevimab. La media (percentil 5, percentil 95) del aclaramiento fue de 0,303 (0,156; 0,514) y 0,347 (0,188, 0,566), respectivamente, para casirivimab y imdevimab.

Pacientes de edad avanzada

En el análisis de farmacocinética poblacional, la edad (18 a 96 años) no se identificó como una variable significativa en la farmacocinética de casirivimab e imdevimab.

Insuficiencia renal

No se espera que casirivimab e imdevimab experimenten una eliminación renal significativa debido a su peso molecular (> 69 kDa).

Insuficiencia hepática

No se espera que casirivimab e imdevimab experimenten una eliminación hepática significativa.

Población pediátrica

Utilizando la farmacocinética poblacional se ha estudiado la farmacocinética de casirivimab e imdevimab tras la administración por vía intravenosa o subcutánea en la población pediátrica, con edades comprendidas desde el nacimiento hasta <18 años, en sujetos no infectados, en pacientes infectados por el SARS-CoV-2 no hospitalizados o en contactos domésticos de personas infectadas por el SARS-CoV-2 y en pacientes hospitalizados infectados por el SARS-CoV-2. En la Tabla 12 se muestran las propiedades farmacocinéticas de casirivimab e imdevimab en adolescentes y niños que no requieren suplemento de oxígeno.

Tabla 12: Propiedades farmacocinéticas de casirivimab e imdevimab en adolescentes y niños que no requieren suplemento de oxígeno.

Parámetro	Casirivimab	Imdevimab
Biodisponibilidad subcutánea (%)	~89	~86
Semivida terminal media (días) (IC del 90 %)	35,5 (14; 57)	29,1 (16; 42,1)
Aclaramiento medio (l/día) (percentil 5, percentil 95)	0,125 (0,04; 0,23)	0,157 (0,06; 0,28)

Las dosis intravenosas basadas en el peso recomendadas en la Tabla 1 para los pacientes que no requieren suplemento de oxígeno se espera que proporcionen exposiciones en adolescentes y niños comparables a las de adultos que reciben una dosis intravenosa de 1.200 mg de Ronapreve (600 mg casirivimab y 600 mg imdevimab).

La exposición sistémica prevista (C_{28} , $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{d28}) tras la administración intravenosa de casirivimab e imdevimab a las dosis recomendadas en adolescentes y niños de 2 años con un peso corporal de al menos 10 kg que no requieren suplemento de oxígeno se muestra en la Tabla 13.

Tabla 13: Exposición sistémica prevista de casirivimab e imdevimab en adolescentes y niños de 2 años y mayores con un peso corporal ≥ 10 kg que no requieren suplemento de oxígeno.

Población	Dosis i.v. (de cada anticuerpo monoclonal)	Parámetros de la exposición	Casirivimab (media $\pm$ DE)	Imdevimab (media $\pm$ DE)
Adultos ≥ 40 kg	600 mg i.v.	AUC_{d28} (mg* $\acute{d}$ ia/l)	1.664,0 $\pm$ 451,2	1.518,7 $\pm$ 410,6
		C_{28} (mg/l)	33,8 $\pm$ 12,2	27,5 $\pm$ 10,7
		$C_{m\acute{a}x}$ (mg/l)	166,2 $\pm$ 64,9	167,7 $\pm$ 64,5
Pacientes pediátricos ≥ 20 a <40 kg	270 mg i.v.	AUC_{d28} (mg* $\acute{d}$ ia/l)	1.657,5 $\pm$ 303,4	1.512,5 $\pm$ 271,5
		C_{28} (mg/l)	38,5 $\pm$ 8,2	31,6 $\pm$ 7,6
		$C_{m\acute{a}x}$ (mg/l)	151,4 $\pm$ 52,4	151,5 $\pm$ 51,8
Pacientes pediátricos ≥ 10 a <20 kg	155 mg i.v.	AUC_{d28} (mg* $\acute{d}$ ia/l)	1.502,9 $\pm$ 251,3	1.371,7 $\pm$ 224,4
		C_{28} (mg/l)	37,0 $\pm$ 6,7	30,6 $\pm$ 6,3
		$C_{m\acute{a}x}$ (mg/l)	133,4 $\pm$ 44,4	132,8 $\pm$ 43,6

AUC_{0-28} = área bajo la curva de concentración-tiempo para el intervalo de 28 días después de la administración de la dosis; C_{28} = concentración el día 28 después de una dosis única; $C_{m\acute{a}x}$ = concentración máxima (pico) para un intervalo de 28 días después de la administración de la dosis; i.v. = intravenosa; DE = desviación estándar.

No se ha establecido la farmacocinética de casirivimab y imdevimab en pacientes pediátricos que requieren suplemento de oxígeno.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad, genotoxicidad y toxicología reproductiva con casirivimab e imdevimab. No se espera que anticuerpos como casirivimab e imdevimab muestren potencial genotóxico o carcinogénico. Los estudios de reactividad cruzada tisular con casirivimab e imdevimab utilizando tejidos de humanos y monos adultos y tejidos fetales humanos, no fueron vinculantes.

En un estudio de toxicología en monos cynomolgus, No se observaron eventos hepáticos no adversos (aumentos transitorios menores en AST y ALT).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-Histidina
Monohidrocloruro de L-Histidina monohidrato
Polisorbato 80 (E 433)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial cerrado: 2 años

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 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 que 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.

6.4 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 sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ronapreve se suministra en viales de 20 ml de vidrio transparente de tipo I.

Ronapreve 1.332 mg + 1.332 mg solución inyectable y para perfusión, viales multidosis

Cada envase contiene 1 vial de cada anticuerpo:

Envase de dos viales de vidrio transparente Tipo I de 20 ml con tapón de goma de butilo que contienen un vial de 11,1 ml de solución de 1.332 mg de casirivimab y un vial de 11,1 ml de solución de 1.332 mg de imdevimab.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación para perfusión intravenosa

Ronapreve 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 9 mg/ml (al 0,9%) o de dextrosa inyectable 50 mg/ml (al 5%).
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 9 mg/ml (al 0,9%) o dextrosa inyectable 50 mg/ml (al 5%) (ver sección 4.2, Tablas 1, 2 y 3).
5. Mezcle suavemente la bolsa de perfusión invirtiéndola. No la sacuda.
6. Ronapreve no contiene conservantes y, por lo tanto, la solución para perfusión diluida se debe administrar inmediatamente.

Administración 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.
- Ceba 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 la inyección de cloruro de sodio inyectable al 9 mg/ml (0,9%) o de dextrosa inyectable al 50 mg/ml (5%).
- Una vez completada la perfusión, enjuague el tubo con cloruro de sodio inyectable al 9 mg/ml (0,9%) o dextrosa inyectable al 50 mg/ml (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 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.

1. Ronapreve se debe preparar utilizando el número adecuado de jeringas (ver sección 4.2, Tabla 4). 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 4) para un total de 4 jeringas para la dosis total combinada de 1.200 mg y un total de 2 jeringas para la dosis combinada de 600 mg. dosis total. 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 por inyección subcutánea

- Para la administración de 1 dosis de 1.200 mg Ronapreve (600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab), reúna 4 jeringas (ver sección 4.2, Tabla 4) y prepare las inyecciones subcutáneas.
- Para la administración de Ronapreve en dosis de 600 mg (300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab), reúna 2 jeringas (ver sección 4.2, Tabla 4) 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).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1601/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 12 de noviembre de 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Estados Unidos

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

● **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107c(7), apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

● **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR – De un solo uso

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ronapreve 300 mg + 300 mg solución inyectable y para perfusión.
casirivimab/imdevimab

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Un vial contiene 300 mg/2,5 ml de casirivimab (120 mg/ml).
Un vial contiene 300 mg/2,5 ml de imdevimab (120 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

L-histidina, monoclóhidrato de L-histidina monohidrato, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable y para perfusión.
300 mg/2,5ml
2 viales de 2,5 ml

5. FORMA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Para uso intravenoso o subcutáneo
Para uso vía IV, casirivimab e imdevimab se deben administrar juntos.
Para uso vía SC, casirivimab e imdevimab se deben administrar consecutivamente.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar. **No agitar.** Conservar los viales dentro del envase para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1601/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA VIAL CASIRIVIMAB – De un solo uso

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Ronapreve 300 mg + 300 mg solución inyectable y para perfusión.
casirivimab
IV/SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

300 mg/2,5 ml

6. OTROS

Se debe administrar con imdevimab

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA VIAL IMDEVIMAB

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ronapreve 300 mg + 300 mg solución inyectable y para perfusión.
imdevimab
IV/SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

300 mg/2,5 ml

6. OTROS

Se debe administrar con casirivimab

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR – Multidosis

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ronapreve 1.332 mg + 1.332 mg solución inyectable y para perfusión.
casirivimab/imdevimab

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Un vial multidosis contiene 1 332 mg / 11,1 ml de casirivimab (120 mg / ml).
Un vial multidosis contiene 1 332 mg / 11,1 ml de imdevimab (120 mg / ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

L-histidina, monoclóhidrato de L-histidina monohidrato, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable y para perfusión.

1 332 mg/11,1ml

2 viales multidosis de 11,1 ml

5. FORMA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Para uso intravenoso o subcutáneo

Para uso vía IV, casirivimab e imdevimab se deben administrar juntos.

Para uso vía SC, casirivimab e imdevimab se deben administrar consecutivamente.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar. **No agitar.** Conservar los viales dentro del envase para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1601/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA VIAL CASIRIVIMAB - multidosis

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Ronapreve 1.332 mg + 1.332 mg solución inyectable y para perfusión.
casirivimab
IV/SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 332 mg/11,1 ml

6. OTROS

Se debe administrar con imdevimab

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA VIAL IMDEVIMAB - multidosis

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Ronapreve 1.332 mg + 1.332 mg solución inyectable y para perfusión.
imdevimab
IV/SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 332 mg/11,1 ml

6. OTROS

Se debe administrar con casirivimab

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Ronapreve 300 mg + 300 mg solución inyectable y para perfusión. casirivimab e imdevimab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ronapreve y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ronapreve
3. Cómo usar Ronapreve
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ronapreve
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ronapreve y para qué se utiliza

Qué es Ronapreve

Ronapreve contiene los principios activos “casirivimab” e “imdevimab”. Casirivimab e imdevimab son un tipo de proteínas llamadas “anticuerpos monoclonales”.

Para qué se utiliza Ronapreve

Ronapreve se utiliza para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de 2 años de edad y mayores que pesen al menos 10 kg con COVID-19 y que no requieren suplemento de oxígeno para el tratamiento de COVID-19 y que tienen un mayor riesgo de que la enfermedad se agrave, teniendo en cuenta la evaluación de su médico.

Ronapreve se utiliza para el tratamiento de COVID-19 en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que pesen al menos 40 kg y que requieren suplemento de oxígeno para el tratamiento de COVID-19 y que tienen un resultado negativo de la prueba de anticuerpos (proteínas en el sistema de defensa del organismo) contra el COVID-19.

Ronapreve se utiliza para la prevención de COVID-19 en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que pesen al menos 40 kg.

Cómo actúa Ronapreve

Ronapreve se adhiere a una proteína en la superficie del coronavirus llamada "proteína spike". Este evita que el virus entre en las células y se propague entre las células.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ronapreve

No use Ronapreve

- si es alérgico a casirivimab, imdevimab, o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si cumple algunas de las condiciones anteriores, consulte a su médico o enfermero lo antes posible.

Advertencias y precauciones

- Este medicamento puede causar reacciones alérgicas o reacciones después de la perfusión o inyección. Los signos de estas reacciones se enumeran en la Sección 4. Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de estos signos o síntomas.
- Este medicamento contiene 2,5 mg de polisorbato 80 en cada vial de 300 mg/2,5 ml de casirivimab y 300 mg/2,5 ml de imdevimab, equivalente a 1 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si usted o su hijo tienen alergias conocidas.

Niños y adolescentes

- No administre este medicamento a niños menores de 2 años o que pesen menos de 10 kg.
- Este medicamento no se debe administrar a niños menores de 12 años o a adolescentes que pesen menos de 40 kg que requieran suplemento de oxígeno para el tratamiento de COVID-19.
- No administre este medicamento a niños menores de 12 años o adolescentes que pesen menos de 40 kg para la prevención de COVID-19.

Otros medicamentos y Ronapreve

Antes de tomar Ronapreve, informe a su médico o enfermero si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento.

Después de haber tomado Ronapreve:

- informe a su médico, enfermero o farmacéutico que ha recibido este medicamento para tratar o prevenir COVID 19
- informe a su médico, enfermero o farmacéutico de que ha recibido este medicamento, si está recibiendo la vacuna COVID-19.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o enfermero si está embarazada o cree que podría estar embarazada.

- Esto se debe a que no hay suficiente información para asegurar que este medicamento es seguro durante el embarazo.
- Este medicamento solo se administrará si los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos potenciales para la madre y el feto.

Consulte a su médico o enfermero si está en periodo de lactancia.

- Esto es debido a que se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna o cuáles podrían ser los efectos para el bebé o la producción de leche.
- Su médico le ayudará a decidir si continuar con la lactancia o iniciar el tratamiento con este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Ronapreve afecte a su capacidad para conducir.

3. Cómo usar Ronapreve

¿Cuánto Ronapreve se administra?

La dosis recomendada para el tratamiento de COVID-19 dependerá de su peso y de la gravedad de su enfermedad.

La dosis recomendada para el tratamiento de COVID-19 en adultos, adolescentes y niños que no requieren suplemento de oxígeno es:

- 155 mg de casirivimab y 155 mg de imdevimab en las personas que pesen de 10 kg a menos de 20 kg.
- 270 mg de casirivimab y 270 mg de imdevimab en las personas que pesen de 20 kg a menos de 40 kg.
- 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab en las personas que pesen al menos de 40 kg.

La dosis recomendada para el tratamiento de COVID-19 en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que pesen al menos 40 kg que necesitan suplemento de oxígeno es de 4.000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab.

La dosis recomendada para la prevención de COVID-19 en adultos y en 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.

La dosis recomendada para la prevención continua de COVID-19 en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores que pesen más de 40 kg es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab como dosis inicial y dosis posteriores de 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab una vez cada cuatro semanas.

¿Cómo se administra este medicamento?

Casirivimab e imdevimab se pueden administrar juntos como una sola perfusión (goteo) intravenosa durante 20 minutos a 2 horas. Este medicamento también se puede administrar en pacientes de 12 años y mayores que pesen al menos 40 kg, que no necesitan suplemento de oxígeno, como inyecciones subcutáneas administradas inmediatamente una después de la otra, debajo de la piel en lugares del cuerpo diferentes, siempre que la perfusión retrase el tratamiento. Su médico o enfermero decidirá durante cuánto tiempo se le controlará después de que le administren el medicamento. Esto es en caso de que tenga algún efecto secundario.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Se han notificado los siguientes efectos secundarios con Ronapreve.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de estos signos de una reacción alérgica o reacción que se enumeran a continuación durante o después de la perfusión. Es posible que sea necesario ralentizar, interrumpir o detener la perfusión y es posible que necesite otros medicamentos para tratar los síntomas. Los signos o síntomas de una reacción alérgica o reacciones relacionadas con la perfusión pueden incluir:

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas.

- sensación de malestar (náuseas)

- escalofríos
- mareos
- sofocos
- picor
- respiración anormalmente rápida
- erupción cutánea

Raras: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas.

- reacción alérgica grave (anafilaxia)
- reacciones alérgicas
- sarpullido con picor

Otros efectos secundarios que se han notificado (frecuencia no conocida):

- desvanecimiento que puede ir acompañado de espasmos musculares o contracciones.

Reacciones relacionadas con la inyección subcutánea (debajo de la piel)

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de estos signos de una reacción relacionada con la inyección.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas.

- enrojecimiento, hematomas, hinchazón, dolor o sarpullido con picor en el lugar de la inyección

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas.

- mareos
- inflamación de ganglios linfáticos cerca del lugar de la inyección

Raras: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas.

- picor

Otros efectos secundarios que se han notificado (frecuencia no conocida):

- desvanecimiento que puede ir acompañado de espasmos musculares o contracciones.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ronapreve

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Ronapreve será almacenado por los profesionales sanitarios en el hospital o clínica en las siguientes condiciones:

- **Antes de usar**, guarde la solución concentrada de Ronapreve sin abrir en la nevera hasta el día en que se necesite. Antes de diluirlo, deje que la solución concentrada alcance la temperatura ambiente.

- **Una vez diluido**, Ronapreve se debe usar inmediatamente. Si es necesario, las bolsas de solución diluida se pueden almacenar entre 2 °C y 8 °C durante no más de 72 horas y a temperatura ambiente hasta 25 °C durante no más de 20 horas. Si está refrigerada, deje que la solución para perfusión alcance la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de la administración.
- Las jeringas preparadas se deben administrar inmediatamente. Si es necesario, almacene las jeringas preparadas 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 que las jeringas alcancen la temperatura ambiente durante aproximadamente 10 a 15 minutos antes de la administración.

No administre este medicamento si observa que contiene partículas visibles o que ha cambiado de color.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ronapreve

- Los principios activos son casirivimab e imdevimab. Cada vial de un solo uso de 6 ml contiene 300 mg de casirivimab o imdevimab.
- Los demás componentes son L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, polisorbato 80, sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ronapreve es una solución para inyección / perfusión. Es una solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a amarillo pálido y está disponible en cajas que contienen 2 viales por envase, un vial para cada principio activo.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Fabricante:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 54 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(see Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

La siguiente información está destinada únicamente a profesionales sanitarios. Consulte la ficha técnica del producto para obtener más información.

Instrucciones para profesionales sanitarios

Ronapreve 300 mg + 300 mg solución inyectable y para perfusión

Casirivimab e imdevimab se deben administrar juntos mediante perfusión intravenosa (después de la dilución) o consecutivamente mediante inyección subcutánea.

Casirivimab:

Cada vial de un solo uso contiene 300 mg de casirivimab por 2,5 ml (120 mg/ml) como solución de transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido.

Imdevimab:

Cada vial de un solo uso contiene 300 mg de imdevimab por 2,5 ml (120 mg/ml) como solución de transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido.

Resumen de tratamiento y prevención

Ronapreve está indicado para:

- tratamiento del COVID-19 en adultos, adolescentes y niños de 2 años y mayores que pesen al menos 10 kg que no requieran suplemento de oxígeno y que tengan un mayor riesgo de progresar a un COVID-19 grave.
- tratamiento de COVID-19 en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que pesen al menos 40 kg, que reciben suplemento de oxígeno y que tienen un resultado negativo en la prueba de anticuerpos anti-SARS-CoV-2.
- prevención de COVID-19 en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que pesen al menos 40 kg.

Dependiendo del peso corporal y de la indicación clínica, la dosis recomendada es:

- 155 mg casirivimab y 155 mg imdevimab, o
- 270 mg casirivimab y 270 mg imdevimab, o
- 300 mg casirivimab y 300 mg imdevimab, o
- 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab, o
- 4.000 de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab

Preparación para la administración vía perfusión intravenosa

La solución concentrada de Ronapreve se debe diluir con una solución de cloruro de sodio inyectable de 9 mg/ml (al 0,9%) o dextrosa inyectable 50 mg/ml (al 5%) para inyección para perfusión en condiciones asépticas. Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

- 1 Saque los viales de casirivimab e imdevimab del almacenamiento refrigerado y deje que alcance temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos antes de la preparación. No exponer al 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 ser reemplazado 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 (de cloruro de polivinilo [PVC] o poliolefina [PO]) conteniendo 50 ml, 100 ml, 150 ml o 250 ml de cloruro de sodio inyectable 9 mg/ml (al 0,9%) o de dextrosa inyectable 50 mg/ml (al 5%).
- 4 Con una jeringa y una aguja estéril, extraiga el volumen necesario de casirivimab e imdevimab de cada vial e inyéctelo en una bolsa de perfusión precargada que contenga cloruro de sodio inyectable 9 mg/ml (al 0,9%) o dextrosa inyectable 50 mg/ml (al 5%) (consulte la Tablas 1 y 2).
- 5 Mezcle suavemente la bolsa de perfusión invirtiéndola. No sacudir.
- 6 Este producto no contiene conservantes y, por lo tanto, la solución para perfusión diluida se debe administrar inmediatamente.
 - Si no es posible la administración inmediata, almacene la solución para perfusión 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 20 horas. Si está refrigerada, deje que la solución para perfusión se equilibre a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de la administración.

Tabla 1: Instrucciones de dilución y perfusión intravenosa recomendadas para 155 mg de casirivimab y 155 mg de imdevimab, 270 mg de casirivimab y 270 mg de imdevimab, 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab o para 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab

Indicación	Tamaño de la bolsa de perfusión precargada de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9 %) o dextrosa 50 mg/ml (al 5 %)	Dosis de Ronapreve	Volumen total para 1 dosis	Volumen a extraer de cada vial e inyectar en una bolsa de perfusión de 50-250 ml precargada de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) o dextrosa 50 mg/ml (al 5%) para coadministración.	Tiempo mínimo de perfusión
Tratamiento (pacientes que pesen entre 10 kg y menos de 20 kg y que no reciben suplemento de oxígeno)	50 ml, 100 ml, 150 ml	155 mg casirivimab y 155 mg imdevimab	2,6 ml	1,3 ml de un vial de un solo uso de 300 mg de casirivimab 1,3 ml de un vial de un solo uso de 300 mg de imdevimab	2 horas
Tratamiento (pacientes que pesen entre 20 kg y menos de 40 kg y que no reciben suplemento de oxígeno)	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	270 mg casirivimab y 270 mg imdevimab	4,6 ml	2,3 ml de casirivimab en total de los viales de un solo uso de 300 mg 2,3 ml de imdevimab en total de los viales de un solo uso de 300 mg	2 horas
Tratamiento (pacientes que pesen al menos 40 kg y que no requieren suplemento de oxígeno), Profilaxis tras la exposición (dosis única) y Profilaxis previa	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg casirivimab y 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml de cada dos viales de un sólo uso de 300 mg de casirivimab 2,5 ml de cada dos viales de un sólo uso de 300 mg de imdevimab	20 minutos
	250 ml				30 minutos

Indicación	Tamaño de la bolsa de perfusión precargada de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9 %) o dextrosa 50 mg/ml (al 5 %)	Dosis de Ronapreve	Volumen total para 1 dosis	Volumen a extraer de cada vial e inyectar en una bolsa de perfusión de 50-250 ml precargada de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) o dextrosa 50 mg/ml (al 5%) para coadministración.	Tiempo mínimo de perfusión
a la -exposición (dosis inicial)					
Profilaxis previa a la exposición (dosis repetida)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg casirivimab y 300 mg 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	20 minutos
	250 ml				30 minutos

Tabla 2: Instrucciones de dilución y perfusión intravenosa recomendadas para 4.000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab

Indicación	Tamaño de la bolsa de perfusión precargada de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9 %) o dextrosa 50 mg/ml (al 5 %)	Dosis de Ronapreve	Volumen total para 1 dosis	Volumen a extraer de cada vial respectivamente e inyectar en una única bolsa de perfusión de 50-250 ml precargada de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) o dextrosa 50 mg/ml (al 5%) para coadministración.	Tiempo mínimo de perfusión
Tratamiento (Pacientes que requieren suplemento de oxígeno)	250 ml*	4.000 mg casirivimab y 4.000 mg imdevimab	66,6 ml	33,3 ml en total de cada vial de un sólo uso de 300 mg de casirivimab 33,3 ml en total de cada vial de un sólo uso de 300 mg de imdevimab	1 hora

* Extraiga y deseche 66,6 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9 %) o dextrosa 50 mg/ml (al 5 %) de la bolsa de perfusión antes de añadir casirivimab e imdevimab

Administración mediante perfusión intravenosa

- Ronapreve se debe administrar por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica:
- 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.
- Ceba 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 de polietersulfona, polisulfona o poliamida estéril, en línea o adicional de 0,2 µm a 5 µm para administración intravenosa.
- La perfusión debe administrarse durante 20 minutos a 2 horas. La velocidad de perfusión se puede ralentizar, interrumpir o suspender si el paciente presenta algún signo de acontecimientos relacionados con la perfusión u otras reacciones adversas.
- 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 9 mg/ml (al 0,9% o de dextrosa inyectable 50 mg/ml (al 5%).
- Una vez completada la perfusión, enjuague el tubo con cloruro de sodio inyectable 9 mg/ml (al 0,9%) o dextrosa inyectable 50 mg/ml (al 5%) para asegurar la administración de la dosis requerida.

Preparación de Ronapreve 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.

1. Ronapreve se debe preparar utilizando el número adecuado de jeringas (ver Tabla 3). 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 Tabla 3) para un total de 4 jeringas para la dosis total combinada de 1.200 mg y un total de 2 jeringas para la dosis total combinada de 600 mg. Almacene cualquier producto restante según las instrucciones.
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.

Tabla 3: Preparación de 600 mg casirivimab y 600 mg de imdevimab o 300 mg casirivimab y 300 mg imdevimab para inyección subcutánea

Indicación	Dosis Ronapreve	Volumen total para 1 dosis	Volumen a extraer de cada vial respectivamente para preparar 4 jeringas
Tratamiento (pacientes de 12 años y mayores que pesen al menos 40 kg y que no requieren suplemento de oxígeno), profilaxis tras la exposición (dosis única), profilaxis previa a la exposición (dosis inicial)	600 mg casirivimab y 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml de cada dos viales de un sólo uso de 300 mg de casirivimab 2,5 ml de cada dos viales de un sólo uso de 300 mg de imdevimab
Indicación	Dosis Ronapreve	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 sólo uso de 300 mg de casirivimab 2,5 ml de un vial de un sólo uso de 300 mg de imdevimab

Administración de Ronapreve por inyección subcutánea

- Para la administración Ronapreve en dosis de 1.200 mg (600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab), reúna 4 jeringas (Tabla 3) y prepárese para inyecciones subcutáneas.
- Para la administración de Ronapreve en dosis de 600 mg (300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab), reúna 2 jeringas (Tabla 3) y prepárese para inyecciones subcutáneas.
- Debido al volumen, la administración de las inyecciones subcutáneas de casirivimab e imdevimab se debe hacer de forma consecutiva diferentes sitios del cuerpo (en la parte superior del muslo, la parte superior externa de los brazos o el abdomen, evitando 5 cm alrededor del ombligo y la cintura).

Monitorizar e informar sobre efectos secundarios

- Controle al paciente para detectar efectos secundarios durante y después de la perfusión o inyección de acuerdo con la práctica médica actual. La velocidad de perfusión se puede reducir o interrumpir si el paciente presenta algún signo de acontecimientos asociados a la perfusión u otros acontecimientos adversos. Si se presentan signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa o anafilaxia, suspenda inmediatamente la administración e inicie los medicamentos apropiados y/o cuidados de apoyo.
- Notifique los efectos secundarios a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**.

Almacenamiento

- **Antes de usar**, guarde los viales de casirivimab e imdevimab en un refrigerador entre 2 °C y 8 °C hasta que sean necesarios. No lo administre después de la fecha de caducidad, marcada en los viales / cajas después de las letras CAD.
- Los concentrados de casirivimab e imdevimab son soluciones de transparentes a ligeramente opalescentes y de incoloras a amarillo pálido.
- **Antes de la dilución**, deje que los viales de casirivimab e imdevimab se calienten a temperatura ambiente (hasta 25 °C).
- **Después de la punción inicial del vial de 6 ml**, el medicamento debe usarse inmediatamente y cualquier producto restante debe desecharse.

- **Una vez diluido**, Ronapreve se debe administrar inmediatamente. Si es necesario, las bolsas de solución diluida se pueden almacenar hasta 20 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C) y de 2 °C a 8 °C durante no más de 72 horas. Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión preparada se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no excederían de 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Prospecto: información para el paciente

Ronapreve 1.332 mg + 1.332 mg solución inyectable y para perfusión. casirivimab e imdevimab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ronapreve y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ronapreve
3. Cómo usar Ronapreve
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ronapreve
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ronapreve y para qué se utiliza

Qué es Ronapreve

Ronapreve contiene los principios activos casirivimab e imdevimab. Casirivimab e imdevimab son un tipo de proteínas llamadas “anticuerpos monoclonales”.

Para qué se utiliza Ronapreve

Ronapreve se utiliza para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de 2 años de edad y mayores que pesen al menos 10 kg con COVID-19 que no requieren suplemento de oxígeno para el tratamiento de COVID-19 y que tienen un mayor riesgo de que la enfermedad se agrave, teniendo en cuenta la evaluación de su médico.

Ronapreve se utiliza para el tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que pesen al menos 40 kg que requieren suplemento de oxígeno para el tratamiento de COVID-19 y que tienen un resultado negativo de la prueba de anticuerpos (proteínas en el sistema de defensa del organismo) contra el COVID-19.

Ronapreve se utiliza para la prevención de COVID-19 en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que pesen al menos 40 kg.

Cómo actúa Ronapreve

Ronapreve se adhiere a una proteína en la superficie del coronavirus llamada "proteína *spike*". Este evita que el virus entre en las células y se propague entre las células.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ronapreve

No use Ronapreve

- si es alérgico a casirivimab, imdevimab, o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si cumple algunas de las condiciones anteriores, consulte a su médico o enfermero lo antes posible.

Advertencias y precauciones

- Este medicamento puede causar reacciones alérgicas o reacciones después de la perfusión o inyección. Los signos de estas reacciones se enumeran en la Sección 4. Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de estos signos o síntomas.
- Este medicamento contiene 11,1 mg de polisorbato 80 en cada vial de 1.332 mg/11,1 ml de casirivimab y 1.332 mg/11,1 ml de imdevimab, equivalente a 1 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si usted o su hijo tienen alergias conocidas.

Niños y adolescentes

- No administre este medicamento a niños menores de 2 años o que pesen menos de 10 kg.
- Este medicamento no se debe administrar a niños menores de 12 años o a adolescentes que pesen menos de 40 kg que requieran suplemento de oxígeno para el tratamiento de COVID-19.
- No administre este medicamento a niños menores de 12 años de edad o adolescentes que pesen menos de 40 kg para la prevención de COVID-19.

Otros medicamentos y Ronapreve

Antes de tomar Ronapreve, informe a su médico o enfermero si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento.

Después de haber tomado Ronapreve:

- informe a su médico, enfermero o farmacéutico que ha recibido este medicamento para tratar o prevenir COVID 19
- informe a su médico, enfermero o farmacéutico de que ha recibido este medicamento, si está recibiendo la vacuna COVID-19.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o enfermero si está embarazada o cree que podría estar embarazada.

- Esto se debe a que no hay suficiente información para asegurar que este medicamento es seguro durante el embarazo.
- Este medicamento solo se administrará si los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos potenciales para la madre y el feto.

Consulte a su médico o enfermero si está en periodo de lactancia.

- Esto es debido a que se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna o cuáles podrían ser los efectos para el bebé o la producción de leche.
- Su médico le ayudará a decidir si continuar con la lactancia o iniciar el tratamiento con este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Ronapreve afecte a su capacidad para conducir.

3. Cómo usar Ronapreve

¿Cuánto Ronapreve se administra?

La dosis recomendada para el tratamiento de COVID-19 dependerá de su peso y de la gravedad de su enfermedad.

La dosis recomendada para el tratamiento de COVID-19 en adultos, adolescentes y niños que no requieren suplemento de oxígeno es:

- 155 mg de casirivimab y 155 mg de imdevimab en las personas que pesen de 10 kg a menos de 20 kg.
- 270 mg de casirivimab y 270 mg de imdevimab en las personas que pesen de 20 kg a menos de 40 kg.
- 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab en las personas que pesen al menos de 40 kg.

La dosis recomendada para el tratamiento de COVID-19 en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que pesen al menos 40 kg que requieren suplemento de oxígeno es de 4.000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab.

La dosis recomendada para la prevención de COVID-19 en adultos y en 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.

La dosis recomendada para la prevención continua de COVID-19 en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores que pesen más de 40kg es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab como dosis inicial y dosis posteriores de 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab una vez cada cuatro semanas.

¿Cómo se administra este medicamento?

Casirivimab e imdevimab se pueden administrar juntos como una sola perfusión (goteo) intravenosa durante 20 minutos a 2 horas. Este medicamento también se puede administrar en pacientes de 12 años y mayores que pesen al menos 40 kg, que no necesitan suplemento de oxígeno, como inyecciones subcutáneas administradas inmediatamente una después de la otra, debajo de la piel en lugares del cuerpo diferentes, siempre que la perfusión retrase el tratamiento. Su médico o enfermero decidirá durante cuánto tiempo se le controlará después de que le administren el medicamento. Esto es en caso de que tenga algún efecto secundario.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Se han notificado los siguientes efectos secundarios con Ronapreve.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de estos signos de una reacción alérgica o reacción que se enumeran a continuación durante o después de la perfusión. Es posible que sea necesario ralentizar, interrumpir o detener la perfusión y es posible que necesite otros medicamentos para tratar los síntomas. Los signos o síntomas de una reacción alérgica o reacciones relacionadas con

la perfusión pueden incluir:

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas.

- sensación de malestar (náuseas)
- escalofríos
- mareos
- sofocos
- picor
- respiración anormalmente rápida
- erupción cutánea

Raras: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas.

- reacción alérgica grave (anafilaxia)
- reacciones alérgicas
- sarpullido con picor

Otros efectos secundarios que se han notificado (frecuencia no conocida):

- desvanecimiento que puede ir acompañado de espasmos musculares o contracciones.

Reacciones relacionadas con la inyección subcutánea (debajo de la piel)

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de estos signos de una reacción relacionada con la inyección.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas.

- enrojecimiento, hematomas, hinchazón, dolor o sarpullido con picor en el lugar de la inyección

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas.

- mareos
- inflamación de ganglios linfáticos cerca del lugar de la inyección

Raras: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas.

- picor

Otros efectos secundarios que se han notificado (frecuencia no conocida):

- desvanecimiento que puede ir acompañado de espasmos musculares o contracciones.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ronapreve

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Ronapreve será almacenado por los profesionales sanitarios en el hospital o clínica en las siguientes condiciones:

- **Antes de usar**, guarde la solución concentrada de Ronapreve sin abrir en la nevera hasta el día en que se necesite. Antes de diluirlo, deje que la solución concentrada alcance la temperatura ambiente.

- **Una vez diluido**, Ronapreve se debe usar inmediatamente. Si es necesario, las bolsas de solución diluida se pueden almacenar entre 2 °C y 8 °C durante no más de 72 horas y a temperatura ambiente hasta 25°C durante no más de 20 horas. Si está refrigerada, deje que la solución para perfusión alcance la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de la administración.
- Las jeringas preparadas se deben administrar inmediatamente. Si es necesario, almacene las jeringas preparadas 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 que las jeringas alcancen la temperatura ambiente durante aproximadamente 10 a 15 minutos antes de la administración.

No administre este medicamento si observa que contiene partículas visibles o que ha cambiado de color.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ronapreve

- Los principios activos son casirivimab e imdevimab. Cada vial de un solo uso de 6 ml contiene 300 mg de casirivimab o imdevimab.
- Los demás componentes son L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, polisorbato 80, sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ronapreve es una solución para inyección / perfusión. Es una solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a amarillo pálido y está disponible en cajas que contienen 2 viales por envase, un vial para cada principio activo.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Fabricante:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 54 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark Pharmaceuticals A/S

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland Pharmaceuticals A/S

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(see Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

La siguiente información está destinada únicamente a profesionales sanitarios. Consulte la ficha técnica del producto para obtener más información.

Instrucciones para profesionales sanitarios

Ronapreve 1.332 mg + 1.332 mg solución inyectable y para perfusión

Casirivimab e imdevimab se deben administrar juntos mediante perfusión intravenosa (después de la dilución) o consecutivamente mediante inyección subcutánea.

Casirivimab:

Cada vial multidosis contiene 1 332 mg de casirivimab por 11,1 ml (120 mg/ml) como solución de transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido.

Imdevimab:

Cada vial multidosis contiene 1 332 mg de imdevimab por 11,1 ml (120 mg/ml) como solución de transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido.

Resumen de tratamiento y prevención

Ronapreve está indicado para:

- el tratamiento del COVID-19 en adultos, adolescentes y niños de 2 años y mayores que pesen al menos 10 kg que no requieran suplemento de oxígeno y que tengan un mayor riesgo de progresar a un COVID-19 grave.
- Tratamiento de COVID-19 en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que pesen al menos 40 kg, que reciben suplemento de oxígeno y que tienen un resultado negativo en la prueba de anticuerpos anti-SARS-CoV-2.
- prevención de COVID-19 en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que pesen al menos 40 kg.

Dependiendo del peso corporal y de la indicación clínica, la dosis recomendada es:

- 155 mg casirivimab y 155 mg imdevimab, o
- 270 mg casirivimab y 270 mg imdevimab, o
- 300 mg casirivimab y 300 mg imdevimab, o
- 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab, o
- 4 000 de of casirivimab y 4 000 mg de imdevimab

Preparación para la administración vía perfusión intravenosa

La solución concentrada de Ronapreve se debe diluir con una solución de cloruro de sodio inyectable de 9 mg / ml (0,9%) o dextrosa inyectable 50 mg/ml (al 5%) para inyección para perfusión en condiciones asépticas. Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

- 1 Saque los viales de casirivimab e imdevimab del almacenamiento refrigerado y deje que alcance temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos antes de la preparación. No exponer al 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 ser reemplazado 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 (de cloruro de polivinilo ([PVC]) o poliolefina [PO]) conteniendo 50 ml, 100 ml, 150 ml o 250 ml de cloruro de sodio inyectable 9 mg/ml (al 0,9%) o de dextrosa inyectable 50 mg/ml (al 5%).
- 4 Con una jeringa y una aguja estéril, extraiga el volumen necesario de casirivimab e imdevimab de cada vial e inyéctelo en una bolsa de perfusión precargada que contenga cloruro de sodio inyectable 9 mg/ml (al 0,9%) o dextrosa inyectable 50 mg/ml (al 5%) (consulte la Tablas 1 y 2).
- 5 Mezcle suavemente la bolsa de perfusión invirtiéndola. No sacudir.
- 6 Este producto no contiene conservantes y, por lo tanto, la solución para perfusión diluida se debe administrar inmediatamente.
 - Si no es posible la administración inmediata, almacene la solución para perfusión 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 20 horas. Si está refrigerada, deje que la solución para perfusión se equilibre a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de la administración.

Tabla 1: Instrucciones de dilución y perfusión intravenosa recomendadas para 155 mg de casirivimab y 155 mg de imdevimab, 270 mg de casirivimab y 270 mg de imdevimab, 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab, o para 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab

Indicación	Tamaño de la bolsa de perfusión precargada de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9 %) o dextrosa 50 mg/ml (al 5 %)	Dosis de Ronapreve	Volumen total para 1 dosis	Volumen a extraer de cada vial e inyectar en una bolsa de perfusión de 50-250 ml precargada de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) o dextrosa 50 mg/ml (al 5%) para coadministración.	Tiempo mínimo de perfusión
Tratamiento (pacientes que pesen entre 10 kg y menos de 20 kg y que no reciben suplemento de oxígeno)	50 ml, 100 ml, 150 ml,	155 mg casirivimab y 155 mg imdevimab	2,6 ml	1,3 ml de un vial multidosis de 1.332 mg de casirivimab 1,3 ml de un vial multidosis de 1.332 mg de imdevimab	2 horas
Tratamiento (pacientes que pesen entre 20 kg y menos de 40 kg y que no reciben suplemento de oxígeno)	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	270 mg casirivimab y 270 mg imdevimab	4,6 ml	2,3 ml de un vial multidosis de 1.332 mg de casirivimab 2,3 ml de un vial multidosis de 1.332 mg de imdevimab	2 horas
Tratamiento (pacientes que pesen al menos 40 kg y que no requieren suplemento de oxígeno), Profilaxis tras la exposición (dosis única) y Profilaxis	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg casirivimab y 600 mg imdevimab	10 ml	5 ml de un vial multidosis de 1 332 mg de casirivimab 5 ml de un vial multidosis de 1 332 mg de imdevimab	20 minutos
	250 ml				30 minutos

Indicación	Tamaño de la bolsa de perfusión precargada de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9 %) o dextrosa 50 mg/ml (al 5 %)	Dosis de Ronapreve	Volumen total para 1 dosis	Volumen a extraer de cada vial e inyectar en una bolsa de perfusión de 50-250 ml precargada de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) o dextrosa 50 mg/ml (al 5%) para coadministración.	Tiempo mínimo de perfusión
previa a la exposición (dosis inicial)					
Profilaxis previa a la exposición (dosis repetida)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg casirivimab y 300 mg imdevimab	5 ml	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	20 minutos
	250 ml				30 minutos

Tabla 2: Instrucciones de dilución y perfusión intravenosa recomendadas para 4.000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab

Indicación	Tamaño de la bolsa de perfusión precargada de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9 %) o dextrosa 50 mg/ml (al 5 %)	Dosis de Ronapreve	Volumen total para 1 dosis	Volumen a extraer de cada vial respectivamente e inyectar en una única bolsa de perfusión de 50-250 ml precargada de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) o dextrosa 50 mg/ml (al 5%) para coadministración.	Tiempo mínimo de perfusión
Tratamiento (Pacientes que no requieren suplemento de oxígeno)	250 ml	4 000 mg casirivimab y 4 000 mg imdevimab	66,6 ml	11,1 ml de cada tres viales multidosis de 1 332 mg de casirivimab 11,1 ml de cada tres viales multidosis de 1 332 mg de imdevimab	1 hora

* Extraiga y deseche 66,6 ml de cloruro de sodio 9mg/ml (al 0,9 %) o dextrosa 50 mg/ml (al 5 %) de la bolsa de perfusión antes de añadir casirivimab e imdevimab

Administración mediante perfusión intravenosa

Ronapreve se debe administrar por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica:

- 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.
- Cebe 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 perfusión debe administrarse durante 20 minutos a 2 horas. La velocidad de perfusión se puede ralentizar, interrumpir o suspender si el paciente presenta algún signo de acontecimientos relacionados con la perfusión u otras reacciones adversas.
- 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 9 mg/ml (al 0,9%) o de dextrosa inyectable 50 mg/ml (al 5%).
- Una vez completada la perfusión, enjuague el tubo con cloruro de sodio inyectable 9 mg/ml (al 0,9%) o dextrosa inyectable 50 mg/ml (al 5%) para asegurar la administración de la dosis requerida.

Preparación de Ronapreve 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.

1. Ronapreve se debe preparar utilizando el número adecuado de jeringas (ver Tabla 3). 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 Tabla 3) para un total de 4 jeringas para la dosis total combinada de 1 200 mg y un total de 2 jeringas para la dosis total combinada de 600 mg. Almacene cualquier producto restante según las instrucciones.
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.

Tabla 3: Preparación de 600 mg casirivimab y 600 mg de imdevimab o 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab para inyección subcutánea

Indicación	Dosis Ronapreve	Volumen total para 1 dosis	Volumen a extraer de cada vial respectivamente para preparar 4 jeringas
Tratamiento (pacientes de 12 años y mayores que pesen al menos 40 kg y que no requieren suplemento de oxígeno), Profilaxis tras la exposición (dosis única), Profilaxis previa a la exposición (dosis inicial)	600 mg casirivimab y 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml (2x) de un vial multidosis de 1 332 mg de casirivimab 2,5 ml (2x) de un vial multidosis de 1 332 mg de imdevimab
Indicación	Dosis Ronapreve	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 (2x) de un vial multidosis de 1 332 mg de casirivimab 2,5 ml (2x) de un vial multidosis de 1 332 mg de imdevimab

Administración de Ronapreve por inyección subcutánea

- Para la administración Ronapreve en dosis de 1 200 mg (600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab), reúna 4 jeringas (Tabla 3) y prepárese para inyecciones subcutáneas.
- Para la administración de Ronapreve en dosis de 600 mg (300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab), reúna 2 jeringas (Tabla 3) y prepárese para inyecciones subcutáneas.
- Debido al volumen, la administración las inyecciones subcutáneas de casirivimab e imdevimab se debe hacer de forma consecutiva diferentes sitios del cuerpo (en la parte superior del muslo, la parte superior externa de los brazos o el abdomen, evitando 5 cm alrededor del ombligo y la cintura).

Monitorizar e informar sobre efectos secundarios

- Controle al paciente para detectar efectos secundarios durante y después de la perfusión o inyección de acuerdo con la práctica médica actual. La velocidad de perfusión se puede reducir o interrumpir si el paciente presenta algún signo de acontecimientos asociados a la perfusión u otros acontecimientos adversos. Si se presentan signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa o anafilaxia, suspenda inmediatamente la administración e inicie los medicamentos apropiados y/o cuidados de apoyo.

- Notifique los efectos secundarios a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#).

Almacenamiento

- **Antes de usar**, guarde los viales de casirivimab e imdevimab en un refrigerador entre 2 °C y 8 °C hasta que sean necesarios. No lo administre después de la fecha de caducidad, marcada en los viales / cajas después de las letras CAD.
- Los concentrados de casirivimab e imdevimab son soluciones de transparentes a ligeramente opalescentes y de incoloras a amarillo pálido.
- **Antes de la dilución**, deje que los viales de casirivimab e imdevimab se calienten a temperatura ambiente (hasta 25 °C).
- **Después de la punción inicial del vial de 6 ml**, el medicamento debe usarse inmediatamente y cualquier producto restante debe desecharse.
- **Una vez diluido**, Ronapreve se debe administrar inmediatamente. Si es necesario, las bolsas de solución diluida se pueden almacenar hasta 20 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C) y de 2 °C a 8 °C durante no más de 72 horas. Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión preparada se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no excederían de 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.