
Ronapreve[®]



Casirivimab + Imdevimab

300 mg/2,5 ml + 300 mg/2,5 ml Solución inyectable y para perfusión

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. Véase la sección 2.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Nombre del medicamento

Ronapreve[®] 300 mg/2,5 ml + 300 mg/2,5 ml Solución inyectable y para perfusión

1.2 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:

Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección 4.1

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.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Ronapreve está indicado para:

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

El uso de Ronapreve debe tener en cuenta la información sobre la actividad de Ronapreve contra las variantes virales de interés. Véase las secciones 2.4 y 3.1.

2.2 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

Tratamiento

En pacientes que no requieren suplemento de oxígeno la dosis es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados como una única perfusión intravenosa o por inyección subcutánea (véase la Tabla 1 y Tabla 3). Véase las secciones 2.4 y 3.1. Sólo para estos pacientes, casirivimab con imdevimab se deben administrar dentro de los 7 días posteriores al inicio de los síntomas de COVID-19.

En pacientes que requieren suplemento de oxígeno (incluyendo dispositivos de oxígeno de bajo y alto flujo, ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO por sus siglas en inglés) la dosis es de 4000 mg de casirivimab y 4000 mg de imdevimab administrados en una perfusión intravenosa única (véase la Tabla 2 de la ficha técnica de Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Véase la sección 3.1.

Prevención

Profilaxis tras la exposición

En pacientes adultos y adolescentes de 12 años y mayores que pesen al menos 40 kg es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados como una única perfusión intravenosa o por inyección subcutánea (véase las Tablas 1 y 3).

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 en pacientes adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que pesen al menos 40 kg es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados como una perfusión intravenosa única o inyección subcutánea (véase las Tablas 1 y 3).

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

Omisión de dosis

En caso de dosis repetidas para la profilaxis previa a la exposición, si se olvida una dosis de 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 (véase la sección 3.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis (véase la sección 3.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis (véase la sección 3.2).

Población pediátrica

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

Método de administración

Ronapreve es solo para uso intravenoso o subcutáneo.

Perfusión intravenosa

Para instrucciones detalladas sobre la preparación y administración de Ronapreve, véase la sección 4.6.

Tabla 1: Instrucciones de dilución y perfusión intravenosa recomendadas para 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 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio o 50 mg/ml (5%) de dextrosa	Dosis de Ronapreve	Volumen total para 1 dosis	Volumen a extraer de cada vial e inyectar en una única bolsa de perfusión de 50-250 ml precargada de 9 mg/ml (0,9%) cloruro de sodio o 50 mg/ml (5%) dextrosa para coadministración	Tiempo mínimo de perfusión
Tratamiento (pacientes que no requieren oxígeno suplementario), profilaxis tras la exposición (dosis única), profilaxis previa a la exposición (dosis de inicio)	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
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 4000 mg de casirivimab y 4.000 mg de imdevimab

Indicación	Tamaño de la bolsa de perfusión precargada de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio o 50 mg/ml (5%) de dextrosa	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 9 mg/ml (0,9%) cloruro de sodio o 50 mg/ml (5%) dextrosa para coadministración	Tiempo mínimo de perfusión
Tratamiento (pacientes que requieren oxígeno suplementario)	250 ml*	4000 mg casirivimab y 4000 mg imdevimab	66,6 ml	33,3 ml, casirivimab total de cada vial de un sólo uso de 300 mg 33,3 ml, imdevimab en total de cada vial de un sólo uso de 300 mg <i>Ver también la ficha técnica de Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml.</i>	60 minutos

* 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

La velocidad de perfusión se puede reducir, interrumpir o suspender si el paciente presenta cualquier signo de acontecimientos adversos asociados a la perfusión u otros acontecimientos adversos (véase la sección 2.4).

Inyección subcutánea

Para instrucciones detalladas sobre la preparación y administración de Ronapreve, véase la sección 4.6.

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 3: 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 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

2.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 4.1.

2.4 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.

Actividad frente a las variantes del SARS-CoV-2

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. Véase la sección 3.1.

Cuando se dispone de pruebas moleculares o datos de secuenciación, al seleccionar la terapia antiviral se debe considerar descartar las variantes del SARS-CoV-2 que muestran una susceptibilidad reducida a Ronapreve.

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 (véase la sección 3.1). 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 (véase la sección 2.8). 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 (véase la sección 2.8). 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.

2.5 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.

2.6 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.

2.7 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.

2.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En total, 8596 sujetos (6173 por vía intravenosa y 2423 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 4 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10000$).

Tabla 4: 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 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 RECOVERY, 4 adolescentes ≥ 12 y < 18 años de edad recibieron tratamiento con casirivimab e imdevimab. El perfil de seguridad observado en esta población limitada 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 al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Perú) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com / Teléfono: 01-630-2930.

2.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se han administrado dosis de hasta 4000 mg de casirivimab y 4000 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.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 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 5.

Tabla 5: 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 (Originario de Reino Unido/Alpha)	Proteína S completa ^a	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e
B.1.351 (Originario de Sudáfrica/Beta)	Proteína S completa ^b	ningún cambio ^e	45-veces	ningún cambio ^e
P.1 (Originario de Brasil/Gamma)	Proteína S completa ^c	ningún cambio ^e	418-veces	ningún cambio ^e
B.1.427/B.1.429 (Originario de California /Epsilon)	L452R	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e
B.1.526 (Originario de Nueva York/Iota) ^f	E484K	ningún cambio ^e	25-veces	ningún cambio ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (Originario de India /Kappa)	L452R+E484Q	ningún cambio ^e	7-veces	ningún cambio ^e

B.1.617.2 (Originario de India/Delta)	L452R+T478K	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e
AY.1/AY.2 ^g (Originario de India /Delta [+K417N])	K417N+L452R + T478K ^d	ningún cambio ^e	9-veces	ningún cambio ^e
B.1.621/B.1.621.1 (Originario de Colombia/Mu)	R346K, E484K, N501Y	ningún cambio ^e	23-veces ^e	ningún cambio ^e
C.37 (Originario de Perú/Lambda)	L452Q+F490S	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e	ningún cambio ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omicron)	Proteína S completa ^h	> 1013-veces	> 1732-veces	> 754-veces

^a Se evaluó VLP pseudotipada que expresa la variante 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 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 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 I: (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 Nueva York incluyen la sustitución E484K (a partir de febrero de 2021).

^g Comúnmente conocido como "Delta plus".

^h 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: 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.

* 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 6 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 6: 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 (Originario de Reino unido/alpha)	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a
B.1.351 (Originario de Sudáfrica/beta)	ningún cambio ^a	5-veces	ningún cambio ^a
P.1 (Originario de Brasil/Gamma)	ningún cambio ^a	371-veces	ningún cambio ^a
B.1.617.1 (Originario de India/Kappa)	ningún cambio ^a	6-veces	ningún cambio ^a
B.1.617.2 (Originario de India/Delta)	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a	ningún cambio ^a

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

Eficacia clínica

Tratamiento de la COVID-19

COV-2067

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 al 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 = 1347), 1.200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab (n = 2036), o placebo (n = 2009).

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 ≥ 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 la COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el Día 29.

Tabla 7: Resumen de los resultados clave de la fase 3 del estudio COV-2067

	1200 mg IV	Placebo	2400 mg IV	Placebo
	n = 1192	n = 1193	n = 812	n = 1790
Pacientes con ≥ 1 hospitalización relacionada con la 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).

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, 9785 pacientes en el Reino Unido, fueron asignados aleatoriamente, para recibir una única perfusión IV de 4000 mg de casirivimab y 4000 mg de imdevimab más el tratamiento habitual (n=4839) o el tratamiento habitual únicamente (n=4946,

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 8.

Tabla 8: Resumen de los resultados de la variable principal del estudio RECOVERY

	4000 mg de casirivimab y 4000 mg de imdevimab (vía intravenosa) más tratamiento habitual	Sólo tratamiento habitual
	n=1633	n=1520
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% (410/2636) en el grupo de casirivimab + imdevimab y del 15% (384/2636) 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 (cociente 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, 1197 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 1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab (n=406), 4000 mg de casirivimab y 4000 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 2400 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 la 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 la 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 9: Análisis primario del estudio COV-2069, cohorte A

	casirivimab e imdevimab (dosis única de 1200 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 la 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 10: Análisis primario del estudio COV-2069, Cohorte B

	casirivimab e imdevimab (dosis única de 1200 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) ¹	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.).

3.2 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 4000 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_{max}), 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 1200 mg (600 mg de cada anticuerpo monoclonal) vía intravenosa (182,7 mg/l, 1754,9 mg.día/l, 37,9 mg/l, respectivamente para casirivimab, y 181,7 mg/l, 1600,8 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, 1121,7 mg.día/l, 30,5 mg/l, respectivamente para casirivimab, y 49,2 mg/l, 1016,9 mg.día/l, 25,9 mg/l, respectivamente para imdevimab).

Para el régimen intravenoso de 8000 mg (4000 mg de cada anticuerpo monoclonal) en pacientes que requieren suplemento de oxígeno, la media de la concentración máxima (C_{max}), 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 1046 mg/l, 9280 mg.día/l, 165,2 mg/l, respectivamente para casirivimab, y 1132 mg/l, 8789 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 1200 mg (600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab).

Absorción

Casirivimab e imdevimab administrados como una sola dosis intravenosa de 600 mg de cada anticuerpo monoclonal 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_{max}) 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 7072 l y 7183 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 400 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.

Población pediátrica

Para los pacientes adolescentes con COVID-19 (12 años de edad y mayores y con un peso de al menos 40 kg en COV-2067) que recibieron una dosis única de 1200 mg IV, la concentración media $\pm$ DE al final de la perfusión y a los 28 días después de la administración fue $172 \pm 96,9$ mg/l y $54,3 \pm 17,7$ mg/l para casirivimab y 183 ± 101 mg/l y $45,3 \pm 13,1$ mg/l para imdevimab.

Para los adolescentes no infectados con SARS-CoV-2 (de 12 años de edad y mayores y con un peso de al menos 40 kg en COV-2069) que recibieron una dosis única de 1200 mg vía subcutánea, la concentración media $\pm$ DE 28 días después de la administración fue de $44,9 \pm 14,7$ mg/l para casirivimab y $36,5 \pm 13,2$ mg/l para imdevimab.

No se ha establecido la farmacocinética de casirivimab e imdevimab en pacientes pediátricos < 12 años.

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

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.

3.3 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).

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

L-Histidina

Monoclorhidrato de L-Histidina monohidratado

Polisorbato 80

Sacarosa

Agua para preparaciones inyectables

4.2 Incompatibilidades

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

4.3 Periodo de validez

Vial cerrado: 24 meses

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 se equilibre 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.

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

4.4 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, véase la sección 4.3.

4.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada caja de cartón contiene dos viales de vidrio incoloro tipo I (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).

4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de Ronapreve 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 (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%) (véase la sección 2.2, Tabla 1).
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 de Ronapreve 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 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 (véase la sección 2.2, 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 (véase la sección 2.2, Tabla 3) 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 4.3.
3. Reemplace la aguja de transferencia de calibre 21 por una aguja de calibre 25 o 27 para inyección subcutánea.
4. Este producto no contiene conservantes y, por lo tanto, las jeringas preparadas se deben administrar inmediatamente. Si no es posible la administración inmediata, almacene las jeringas preparadas de casirivimab e imdevimab entre 2 °C y 8 °C durante no más de 72 horas y a temperatura ambiente hasta 25 °C durante no más de 24 horas. Si está refrigerado, deje las jeringas a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 a 15 minutos antes de la administración.

Administración de Ronapreve 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 (véase la sección 2.2, Tabla 3) 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 (véase la sección 2.2, Tabla 3) 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).

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Fecha de revisión: mayo 2024

Producto biológico: Guárdese fuera del alcance de los niños
--