

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ronapreve 300 mg + 300 mg soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Flacoane a câte 300 mg pentru utilizare unică, în ambalaj comun

Fiecare flacon de casirivimab conține casirivimab 300 mg per 2,5 ml (120 mg/ml).

Fiecare flacon de imdevimab conține imdevimab 300 mg per 2,5 ml (120 mg/ml).

Casirivimab și imdevimab sunt doi anticorpi monoclonali umani recombinanți tip IgG1 produși prin tehnologia ADN recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc.

Excipient (excipienți) cu efect cunoscut

Fiecare flacon de casirivimab conține 2,5 mg de polisorbata 80.

Fiecare flacon de imdevimab conține 2,5 mg de polisorbata 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben pal, cu un pH de aproximativ 6,0 și cu o osmolalitate cuprinsă între 279–418 mmol/kg pentru casirivimab și între 283–425 mmol/kg pentru imdevimab.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ronapreve este indicat pentru:

- Tratatamentul bolii COVID-19 la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 10 kg, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen și care prezintă risc crescut de progresie la o formă severă de COVID-19.
- Tratatamentul bolii COVID-19 la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg care necesită administrare suplimentară de oxigen și prezintă rezultat negativ la testul de anticorpi anti-SARS-CoV-2.
- Prevenirea bolii COVID-19 la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg.

Ronapreve trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale, atunci când acestea sunt disponibile și pe baza informațiilor privind acțiunea casirivimab și a imdevimab împotriva variantelor virale circulante prezente (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea trebuie efectuată în condiții care permit abordarea terapeutică a reacțiilor de hipersensibilitate severe, precum anafilaxia. După administrare, pacienții trebuie monitorizați conform practicilor medicale locale.

Doze

Ronapreve poate fi administrat intravenos sau subcutanat, în funcție de vârsta și greutatea pacientului, precum și în funcție de indicație (de exemplu, tratament sau prevenire a bolii COVID-19).

Tratamentul COVID-19 la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 10 kg, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen

Recomandările privind dozele sunt prezentate în Tabelul 1. La acești pacienți, tratamentul cu casirivimab și imdevimab trebuie inițiat în decurs de 7 zile de la instalarea simptomelor de COVID-19.

Tabelul 1: Recomandări privind dozele de casirivimab și imdevimab pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 2 ani și peste care nu necesită administrarea suplimentară de oxigen

Greutatea corporală a pacienților	Doza de anticorpi	Volumul pungii de perfuzie preumplute cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%)	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon corespunzător și diluat suplimentar înainte de administrare (vezi pct. 6.6)	Volum total pentru 1 doză	Durata perfuziei intravenoase
între 10 kg și 20 kg	155 mg de casirivimab 155 mg de imdevimab.	50 ml, 100 ml, 150 ml	1,3 ml dintr-un flacon de casirivimab 300 mg 1,3 ml dintr-un flacon de imdevimab 300 mg	2,6 ml	2 ore
între 20 kg și 40 kg	270 mg de casirivimab 270 mg de imdevimab.	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,3 ml în total de casirivimab din flacoane de 300 mg pentru utilizare unică 2,3 ml în total de imdevimab din flacoane de 300 mg pentru utilizare unică	4,6 ml	2 ore
Cel puțin 40 kg	600 mg de casirivimab 600 mg de imdevimab.	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,5 ml din două flacoane de casirivimab 300 mg 2,5 ml din două flacoane de imdevimab 300 mg	10 ml	20 sau 30 minute în funcție de volumul perfuziei, vezi pct. 6.6

La copii cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 11 ani și la toți pacienții cu greutatea corporală sub 40 kg, administrarea concomitentă de casirivimab și imdevimab se face sub forma unei perfuzii intravenoase unice, exclusiv prin pompă sau prin perfuzie gravitațională (vezi Tabelul 1).

La adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg, casirivimab și imdevimab se administrează într-o singură perfuzie intravenoasă sau prin injectare

subcutanată (vezi Tabelele 1 și 4). Vezi pct. 4.4.

Tratamentul COVID-19 la pacienți adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 40 kg, care necesită administrare suplimentară de oxigen

Doza recomandată este de 4000 mg de casirivimab și 4000 mg de imdevimab, administrate într-o singură perfuzie intravenoasă (vezi Tabelul 2 din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru Ronapreve).

Tabelul 2: Recomandări privind dozele de casirivimab și imdevimab pentru tratamentul adulților și adolescenților cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg care necesită administrarea suplimentară de oxigen

Indicație	Doza de anticorpi	Volumul pungii de perfuzie preumplute cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%)	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon corespunzător și diluat suplimentar înainte de administrare (vezi pct. 6.6)	Volum total pentru 1 doză	Durata perfuziei intravenoase
Tratament (pacienți care necesită administrare suplimentară de oxigen)	4000 mg casirivimab și 4000 mg imdevimab	250 ml*	33,3 ml în total de casirivimab din flacoanele de 300 mg pentru utilizare unică 33,3 ml în total de imdevimab din flacoanele de 300 mg pentru utilizare unică <i>De asemenea, consultați și RCP-ul pentru Ronapreve 1332 mg + 1332 mg soluție injectabilă/perfuzabilă</i>	66,6 ml	1 oră

*Extrageți și eliminați 66,6 ml clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%) din punga de perfuzie înainte de adăugarea casirivimab și imdevimab

Prevenția COVID-19 la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg.

Profilaxie post-expunere

Doza recomandată este de 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab, administrată într-o singură perfuzie intravenoasă sau prin injectare subcutanată (vezi Tabelele 3 și 4). Asocierea de casirivimab cu imdevimab trebuie administrată cât mai curând posibil după contactul cu un caz de COVID-19.

Profilaxie pre-expunere

Doza inițială este de 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab, administrată într-o singură perfuzie intravenoasă sau prin injectare subcutanată (vezi Tabelele 3 și 4). Ulterior, pot fi administrate doze de 300 mg de casirivimab și 300 mg de imdevimab, într-o singură perfuzie intravenoasă sau prin injectare subcutanată, la interval de 4 săptămâni, până când profilaxia nu mai este necesară. Nu există date privind administrarea de doze repetate pe o perioadă mai lungă de 24 săptămâni (6 doze).

Tabelul 3: Recomandări privind dozele de casirivimab și imdevimab pentru prevenție la pacienții adulți și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg

Indicație	Doza de anticorpi	Volumul pungii de perfuzie preumplute cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%)	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon corespunzător și diluat suplimentar înainte de administrare (vezi pct. 6.6)	Volum total pentru 1 doză	Durata perfuziei intravenoase
Profilaxia post-expunere (doză unică) Profilaxia pre-expunere (doza inițială)	600 mg casirivimab și 600 mg imdevimab	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	2,5 ml din două flacoane de casirivimab 300 mg 2,5 ml din două flacoane de imdevimab 300 mg	10 ml	20 sau 30 minute (în funcție de volumul de diluare, vezi pct. 6.6)
Profilaxia pre-expunere (doze repetate)	300 mg casirivimab și 300 mg imdevimab	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	2,5 ml dintr-un flacon de casirivimab 300 mg 2,5 ml dintr-un flacon de imdevimab 300 mg	5 ml	20 sau 30 minute (în funcție de volumul de diluare, vezi pct. 6.6)

Doze omise

În cazul administrării de doze repetate pentru profilaxia pre-expunere, dacă se omite o doză de Ronapreve, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Ulterior, schema de administrare trebuie ajustată pentru menținerea unui interval adecvat între doze.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea casirivimab și imdevimab nu au fost stabilite în următoarele grupuri, deoarece nu sunt disponibile date:

- copii cu vârsta <2 ani și cu greutatea <10 kg, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen pentru tratamentul COVID-19
- copii cu vârsta <12 ani și cu greutatea <40 kg, cărora li se administrează oxigen suplimentar pentru tratamentul COVID-19
- copii cu vârsta <12 ani și cu greutatea <40 kg pentru prevenirea COVID-19

Mod de administrare

Ronapreve este destinat exclusiv administrării pe cale intravenoasă sau subcutanată. Fiecare flacon este pentru o singură utilizare.

Perfuzia intravenoasă

Pentru instrucțiuni detaliate referitoare la pregătirea și administrarea acestui medicament, vezi pct. 6.6. Perfuzia poate fi încetinită, întreruptă sau oprită dacă pacientul prezintă semne ale unor evenimente adverse legate de perfuzie sau alte reacții adverse (vezi pct. 4.4).

Injectarea subcutanată

Pentru instrucțiuni detaliate referitoare la pregătirea și administrarea acestui medicament, vezi pct. 6.6.

Injectările subcutanate de casirivimab și imdevimab se vor administra consecutiv în locuri diferite ale corpului (în partea superioară a coapselor, partea superioară exterioră a brațelor sau în abdomen, cu evitarea zonei de 5 cm din jurul ombilicului și a regiunii taliei).

Tabelul 4: Pregătirea a 600 mg casirivimab și 600 mg imdevimab sau 300 mg casirivimab și 300 mg imdevimab pentru injectare subcutanată

Indicație terapeutică	Doza de Ronapreve	Volumul total pentru 1 doză	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon corespunzător pentru pregătirea a 4 seringi
Tratament (pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg care nu necesită administrare suplimentară de oxigen), profilaxie post-expunere (doză unică), profilaxie pre-expunere (doză inițială)	600 mg casirivimab și 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml din două flacoane de casirivimab 300 mg pentru utilizare unică 2,5 ml din două flacoane de imdevimab 300 mg pentru utilizare unică
Indicație terapeutică	Doza de Ronapreve	Volumul total pentru 1 doză	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon corespunzător pentru pregătirea a 2 seringi
Profilaxie pre-expunere (doze repetate)	300 mg casirivimab și 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml dintr-un flacon de casirivimab 300 mg pentru utilizare unică 2,5 ml dintr-un flacon de imdevimab 300 mg pentru utilizare unică

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Rezistența antivirală

Casirivimab și imdevimab au fost dezvoltate pentru a fi eficace împotriva SARS-CoV-2 înainte de apariția variantelor omicron. Din cauza reducerii acțiunii de neutralizare in vitro, nu este de așteptat ca administrarea de casirivimab și imdevimab să asigure protecție împotriva infecției cu variante virale care prezintă mutații ale proteinei Spike caracteristice pentru variantele omicron (vezi pct. 5.1).

Deciziile privind administrarea Ronapreve pentru tratament sau profilaxie trebuie să ia în considerare ceea ce se cunoaște despre caracteristicile virusurilor SARS-CoV-2 circulante, inclusiv diferențele regionale sau geografice și informațiile disponibile despre modelele de susceptibilitate ale Ronapreve. Vezi pct. 5.1.

Pacienții cărora li se administrează tratament profilactic cu Ronapreve trebuie informați cu privire la posibilitatea apariției infecțiilor noi. Dacă apar semne sau simptome de COVID-19 (cele mai frecvente simptome includ febră, frisoane, durere în gât, tuse, oboseală și pierderea recentă a gustului sau mirosului; cele mai grave simptome includ dificultate la respirație sau dispnee, afazie sau mișcări sau confuzie și durere toracică), pacienții trebuie să solicite imediat asistență medicală.

Administrarea subcutanată pentru tratamentul COVID-19

Eficacitatea clinică a Ronapreve, atunci când este administrat pe cale subcutanată, nu a fost evaluată în studiile clinice (vezi pct. 5.1). Farmacocinetica casirivimab și imdevimab în primele 48 de ore după administrarea subcutanată a dozei de 600 mg din fiecare anticorp monoclonal indică expuneri serice mai scăzute, în comparație cu administrarea intravenoasă a aceleași doze. Nu se cunoaște dacă diferențele în ceea ce privește expunerea sistemică inițială duc la diferențe ale eficacității clinice. Se recomandă ca administrarea subcutanată să fie utilizată numai dacă administrarea intravenoasă nu este fezabilă și ar putea duce la o întârziere a tratamentului.

Reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie, în asociere cu administrarea casirivimab și imdevimab (vezi pct. 4.8). Dacă apar semne sau simptome ale unei reacții de hipersensibilitate semnificativă clinic sau de anafilaxie, trebuie întreruptă imediat administrarea, cu instituirea tratamentului farmacologic și/sau a măsurilor de susținere adecvat(e).

Au fost observate cazuri de sincopă convulsivă, după administrarea intravenoasă și subcutanată (vezi pct. 4.8). Sincopa convulsivă trebuie diferențiată de crizele convulsive și gestionată conform indicațiilor clinice.

Reacții legate de perfuzie

Au fost observate reacții legate de perfuzie (RLP) în asociere cu administrarea intravenoasă a casirivimab și imdevimab.

RLP înregistrate în studiile clinice au fost, în majoritate, moderate ca severitate și au fost observate de regulă în timpul perfuziei sau în interval de 24 de ore de la administrare. Semnele și simptomele frecvent raportate pentru aceste reacții au inclus greața, frisoanele, amețeala (sau sincopa), erupția cutanată tranzitorie, urticaria, pruritul, tahipneea și congestia cutanată. Cu toate acestea, reacțiile legate de perfuzie pot fi severe sau pot pune în pericol viața și pot include și alte semne și simptome.

În cazul apariției unei RLP, perfuzia poate fi întreruptă, poate fi redusă viteza de perfuzare sau poate fi oprită administrarea.

Polisorbat

Acest medicament conține 2,5 mg de polisorbat 80 per fiecare flacon de casirivimab 300 mg/2,5 ml și imdevimab 300 mg/2,5 ml, echivalent cu 1 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Trebuie luate în considerare alergiile cunoscute ale pacienților.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii oficiale privind interacțiunile cu alte medicamente. Casirivimab și imdevimab sunt anticorpi monoclonali, care nu sunt excretați pe cale renală sau metabolizați de enzimele citocromului P450; prin urmare, este improbabil ca aceștia să interacționeze cu medicamentele administrate concomitent, care sunt excretate pe cale renală sau sunt substraturi, inductori sau inhibitori ai/ale enzimelor citocromului P450.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea casirivimab și imdevimab la femeile gravide sunt limitate. Datele provenite de la femeile gravide expuse la casirivimab și imdevimab în studiile clinice, cohorta bazată pe registru și supravegherea după punerea pe piață incluzând un total de 364 de femei gravide expuse, nu au identificat efecte adverse asociate cu utilizarea casirivimabului și imdevimabului asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului în curs de dezvoltare. Nu s-au efectuat studii la animale cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere. Este cunoscut faptul că anticorpii tip imunoglobulină umană G1 (IgG1) pot traversa bariera placentară. Nu se cunoaște dacă posibilul transfer al casirivimab și imdevimab generează beneficii terapeutice sau riscuri pentru fătul în dezvoltare. Cu toate acestea, întrucât casirivimab și imdevimab acționează direct asupra proteinei spike specifice SARS-COV-2 și având în vedere absența reactivității încrucișate cu țesuturile implicare în funcția de reproducere sau fetale din studiile privind reactivitatea tisulară încrucișată, nu sunt anticipate efecte negative asupra fătului în dezvoltare. Ronapreve nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât dacă beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru mamă și făt, luând în considerare toți factorii asociați cu impact asupra sănătății. Dacă o femeie rămâne gravidă în timp ce i se administrează acest medicament, aceasta trebuie informată despre faptul că nu se cunosc riscurile potențiale pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă imdevimab și casirivimab se excretă în laptele uman, dar este știut faptul că IgG maternelle trec în lapte în primele câteva zile după naștere. Întrucât casirivimab și imdevimab au acțiune țintită, directă asupra proteinei spike a SARS-COV-2 și având în vedere nivelul scăzut de absorbție sistemică după administrarea orală a anticorpilor, se poate lua în considerare administrarea Ronapreve în perioada alăptării, atunci când este indicat din punct de vedere clinic.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ronapreve nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În total, în studiile clinice cu casirivimab și imdevimab au fost tratați aproximativ 8796 subiecți (aproximativ 6373 prin administrare intravenoasă și 2423 prin administrare subcutanată).

Reacțiile adverse la medicament cel mai frecvent raportate sunt reacțiile de hipersensibilitate, care

inclus reacții legate de perfuzie (RLP) și reacții legate de injectare (RLI).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse din Tabelul 5 sunt enumerate pe clase pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$).

Tabelul 5: Rezumatul reacțiilor adverse identificate în studiile clinice și după punerea pe piață, sub formă de tabel:

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Categoria de frecvență
Administrarea intravenoasă		
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie	Rare
	Hipersensibilitate	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală* Sincopă convulsivă	Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Eritem facial*	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tahipnee*	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață*	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit*	Mai puțin frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie*	Mai puțin frecvente
	Urticarie*	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frisoane*	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacții legate perfuzie	Mai puțin frecvente
Administrarea subcutanată		
Tulburări hematologice și limfatice	Limfadenopatie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit ¹ *	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul injectării ¹	Frecvente

¹RLI includ eritem, prurit, echimoză, edeme, durere, sensibilitate, urticaria și sincopă convulsivă

* În unele cazuri, simptomele de RLP și RLI au fost raportate ca RAM individuale.

Copii și adolescenți

Administrarea intravenoasă

În studiul COV-2067, 98 adolescenți cu vârsta ≥ 12 și < 18 ani și 102 copii cu vârsta ≥ 2 și < 12 ani au fost tratați cu casirivimab și imdevimab. În studiul RECOVERY, la 4 adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani și < 18 ani s-a administrat tratament cu casirivimab și imdevimab. Profilul de siguranță observat în aceste studii a fost similar cu cel observat la pacienții adulți.

Administrarea subcutanată

În studiul COV-2069, la 66 adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani și < 18 ani s-a administrat tratament cu imdevimab și casirivimab. Profilul de siguranță observat a fost similar cu cel înregistrat la pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice au fost administrate doze de până la 4000 mg din fiecare dintre medicamentele casirivimab și imdevimab. Nu există date disponibile pentru doze mai mari decât aceasta.

Nu se cunoaște niciun antidot specific pentru cazurile de supradozaj cu imdevimab și casirivimab. Tratamentul în caz de supradozaj trebuie să constea în măsuri de asistență generală, cum ar fi monitorizarea semnelor vitale și ținerea sub observație a stării clinice a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunoseruri și imunoglobuline, anticorpi monoclonali antivirali. Cod ATC: J06BD07.

Mecanism de acțiune

Casirivimab (IgG1 κ) și imdevimab (IgG1 λ) sunt doi anticorpi monoclonali umani recombinanți, nemodificați în regiunile Fc. Casirivimab și imdevimab se leagă de epitopi nesuprapuși ai domeniului de legare a receptorului (*receptor binding domain*, RBD) proteinei spike specifice SARS-CoV-2. Acest lucru împiedică legarea RBD de receptorul ECA2 uman, prevenind astfel intrarea virusului în celule.

Activitatea antivirală *in vitro*

În cadrul unui test de neutralizare a virusului SARS-CoV-2 efectuat pe celule Vero E6, casirivimab, imdevimab și casirivimab în asociere cu imdevimab au neutralizat SARS-CoV-2 (izolat USA-WA1/2020), valorile CE_{50} fiind de 37,4 pM (0,006 μ g/ml), 42,1 pM (0,006 μ g/ml) și, respectiv, 31,0 pM (0,005 μ g/ml).

Rezistența

Există un risc potențial de eșec al tratamentului prin apariția de variante virale rezistente la casirivimab și imdevimab administrate în asociere.

S-a evaluat activitatea de neutralizare a casirivimab, imdevimab și casirivimab în asociere cu imdevimab împotriva variantelor proteinei S, inclusiv a variantelor alarmante/de interes cunoscute, variantelor identificate în studiile *in vitro* privind rezistența la neutralizare, și împotriva variantelor din datele genomice disponibile public despre SARS-CoV-2, furnizate de Inițiativa Globală privind accesul la totalitatea datelor despre virusurile gripale (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data*, GISAID). Activitatea de neutralizare a casirivimab și imdevimab împotriva tuturor variantelor alarmante/de interes este prezentată în Tabelul 6.

Tabelul 6: Date privind neutralizarea particulelor similare virusului pseudotipate pentru secvența completă sau substituții esențiale ale proteinei S SARS-CoV-2 din variantele alarmante/de interes*, de către casirivimab și imdevimab, în asociere și separat

Linii cu substituții la nivelul proteinei spike	Substituții esențiale testate	Sensibilitate redusă la casirivimab în asociere cu imdevimab	Sensibilitate redusă la casirivimab	Sensibilitate redusă la imdevimab
B.1.1.7 (Alfa)	Secvența completă a proteinei S ^a	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e
B.1.351 (Beta)	Secvența completă a proteinei S ^b	nicio modificare ^e	de 45 ori	nicio modificare ^e
P.1 (Gama)	Secvența completă a proteinei S ^c	nicio modificare ^e	de 418 ori	nicio modificare ^e
B.1.617.2 (Delta)	Secvența completă a proteinei S ^g	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e
B.1.617.2/ AY.3 (Delta)	L452R+T478K	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	nicio modificare ^e	de 9 ori	nicio modificare ^e
AY 4.2 (Delta)	Y145H+A222V+L452R+T478K	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e
B.1.427/B.1.429 (Epsilon)	L452R	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e
B.1.526 (Iota) ^f	E484K	nicio modificare ^e	de 25 ori	nicio modificare ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (Kappa)	L452R+E484Q	nicio modificare ^e	de 7 ori	nicio modificare ^e
B.1.621/B.1.621.1 (Mu)	R346K, E484K, N501Y	nicio modificare ^e	de 23 ori	nicio modificare ^e
C.37 (Lambda)	L452Q+F490S	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omicron)	Secvența completă a proteinei S ^h	>1013 ori	>1732 ori	>754 ori
BA.1.1 (Omicron)	Secvența completă a proteinei S ⁱ	>1461 ori	>1336 ori	>1109 ori
BA.2 (Omicron) ^j	Secvența completă a proteinei S ^k	de 325 ori	>1369 ori	de 264 ori
BA.2.12.1 (Omicron) ^j	Secvența completă a proteinei S ^l	de 275 ori	>702 ori	de 138 ori
BA.2.75 (Omicron) ^j	Secvența completă a proteinei S ^m	de 881 ori	de 289 ori	>1148 ori
BA.3 (Omicron)	Secvența completă a proteinei S ⁿ	>1457 ori	>1259 ori	>900 ori
BA.4/BA.5 (Omicron) ^j	Secvența completă a proteinei S ^o	de 201 ori	>653 ori	de 54 ori
BA.4.6 (Omicron) ^j	Secvența completă a proteinei S ^p	>1611 ori	>687 ori	>1148 ori
BQ.1 (Omicron) ^j	Secvența completă a proteinei S ^q	>1913 ori	>1329 ori	>1615 ori
BQ.1.1 (Omicron) ^j	Secvența completă a proteinei S ^r	>1368 ori	>1171 ori	>1377 ori
XBB (Omicron) ^j	Secvența completă a proteinei S ^s	>1368 ori	>1171 ori	>1377 ori

^a A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike B.1.1.7 (Alfa). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike B.1.351 (Beta). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike P.1 (Gamma). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d Pentru AY.1: a fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike. Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Nicio modificare: reducere a sensibilității ≤ 5 ori.

^f Nu toate tulpinile izolate din linia Iota prezintă substituția E484K (până în februarie 2021).

^g A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike B.1.617.2 (Delta). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N

^h A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike B.1.1.529/BA.1 (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: 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 A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike BA.1.1 (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, R346K, S371L, S373P, S375F, K417N, N 0K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N 856K, Q954H, N969K, L981F

^j Valorile indicate reprezintă media geometrică a cel puțin 3 teste duplicate

^k A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike BA.2 (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: 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 A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike BA.2.12.1 (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440N K, L452Q, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, S704L, N764K, D796Y, Q954H, N 69K

^m A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike BA.2.75 (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: 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 A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike BA.3 (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: 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 A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike BA.4/BA.5 (Omicron). BA.4 și BA.5 au secvențe identice de proteină S. Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: 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 A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike BA.4.6 (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: 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 A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike BQ.1 (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: 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 A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike BQ.1.1 (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: 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 A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike XBB (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: 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

*Variante alarmante/de interes conform definiției Centrelor pentru controlul și prevenirea bolilor (CDC, 2021)

{<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Vezi Tabelul 7 pentru o listă cuprinzătoare a variantelor SARS-CoV-2 originale clasificate ca alarmante/de interes, evaluate pentru sensibilitatea la casirivimab și imdevimab, în asociere și separat.

Tabelul 7: Date privind neutralizarea variantelor SARS-CoV-2 alarmante/de interes de către casirivimab și imdevimab, în asociere și separat

Linie cu substituție la nivelul proteinei spike	Sensibilitate redusă la casirivimab în asociere cu imdevimab	Sensibilitate redusă la casirivimab	Sensibilitate redusă la imdevimab
B.1.1.7 (alfa)	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a
B.1.351 (beta)	nicio modificare ^a	de 5 ori	nicio modificare ^a
P.1 (Gama)	nicio modificare ^a	> 371 ori	nicio modificare ^a
AY.1 (Delta)	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a
B.1.617.1 (Kappa)	nicio modificare ^a	de 6 ori	nicio modificare ^a
B.1.617.2 (Delta)	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a
C.37 (Lambda)	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a
B.1.621 (Mu)	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a
BA.2 (Omicron)	de 513 ori	>531 ori	de 1028 ori
BA.2.12.1 (Omicron)	de 239 ori	>531 ori	de 1081 ori
BA.4 (Omicron)	de 617 ori	>1191 ori	de 473 ori

^a Nicio modificare: reducere a sensibilității ≤ 5 ori.

Eficacitatea clinică

Tratamentul bolii COVID-19

COV-2067 – Cohorta de adulți (≥ 18 ani)

Studiul COV-2067 a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat casirivimab și imdevimab pentru tratamentul subiecților cu boală COVID-19 (cu infecție cu SARS-CoV-2 simptomatică, depistată prin reacția cantitativă de polimerizare în lanț cu reverstranscriptază [RT-qPCR], care nu au necesitat administrare suplimentară de oxigen și care prezentau un risc crescut de progresie la o formă severă a bolii.

În cohorta 1 din faza 3 a acestui studiu, subiecții care nu au fost anterior vaccinați împotriva SARS-CoV-2, au fost randomizați în interval de 7 zile de la instalarea simptomelor pentru a li se administra o singură perfuzie intravenoasă cu 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab (n = 1347), 1200 mg de casirivimab și 1200 mg de imdevimab (n = 2036) sau placebo (n = 2009).

Subiecții cohorței 1 din faza 3 a studiului prezentau cel puțin unul dintre factorii de risc specificați în protocol de a dezvolta o formă severă de COVID-19 (aceștia au inclus vârsta > 50 de ani, obezitate definită printr-un IMC ≥ 30 kg/m², boli cardiovasculare inclusiv hipertensiune arterială, boli pulmonare cronice inclusiv astm bronșic, diabet zaharat de tip 1 și de tip 2, boli cronice renale inclusiv tratate prin dializă, boli hepatice cronice, sarcină și imunosupresie).

Vârsta mediană a fost de 50 de ani (cu 13,1% dintre subiecți având vârsta de 65 de ani sau peste) și 51,4% dintre subiecți au fost de sex feminin. Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost bine echilibrate între grupurile de tratament cu casirivimab și imdevimab și cu administrare de placebo.

Principalul criteriu de evaluare a fost proporția subiecților cu ≥ 1 spitalizare asociată cu COVID-19

sau deces de orice cauza până în ziua 29.

Tabelul 8: Rezumatul rezultatelor pentru criteriul principal de evaluare din faza 3 a studiului COV-2067

	1200 mg i.v.	Placebo	2400 mg i.v.	Placebo
	n = 1192	n = 1193	n = 1812	n = 1790
Pacienți în FASm cu ≥ 1 spitalizare pentru COVID-19 sau deces până în ziua 29				
Reducerea riscului	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Număr de pacienți cu evenimente	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

FASm: setul complet pentru analiză, modificat, a inclus toți subiecții cu un rezultat pozitiv la testul RT-qPCR pentru SARS-CoV-2 efectuat pe proba de exsudat nazofaringian la randomizare și care prezentau cel puțin un factor de risc pentru forme severe de COVID-19.

Timpul median până la rezoluția simptomelor, conform înregistrărilor într-un jurnal de evidență zilnică a simptomelor specific studiului, a fost redus de la 13 zile în grupul cu administrare de placebo, la 10 zile în cazul grupului de tratament cu ambele doze de casirivimab și imdevimab (p < 0,0001).

COV-2067 - Cohorta de copii și adolescenți (< 18 ani)

În cohorta 2 a acestui studiu, 206 subiecți cu vârsta sub 18 ani, care prezentau cel puțin unul dintre factorii de risc de a dezvolta o formă severă de COVID-19, au fost randomizați pentru a li se administra o perfuzie intravenoasă unică de casirivimab și imdevimab în doză de 1200 mg (sau doză echivalentă cu greutatea corporală; n=129), casirivimab și imdevimab în doză de 2400 mg (sau doză echivalentă cu greutatea corporală; n=75) sau placebo (n=2). În urma analizei interimare pre-specificate la pacienți adulți, brațul placebo a fost eliminat.

Vârsta mediană a fost de 11 ani (cu 50% subiecți cu vârsta sub 12 ani).

Criteriile de evaluare a eficacității au fost descriptive și evaluate la subiecți cu rezultat pozitiv la testul RT-qPCR pentru SARS CoV 2, obținut prin analiza probelor de tip exsudat nazofaringian la randomizare. Nu au existat decese sau spitalizări legate de COVID-19 în cohorta de copii și adolescenți.

RECOVERY

RECOVERY este un studiu clinic în desfășurare, de tip platformă, deschis, controlat, randomizat, multicentric, care evaluează eficacitatea și siguranța unor tratamente potențiale la subiecți spitalizați cu boală COVID-19. RECOVERY a înrolat subiecți spitalizați care nu necesitau oxigenoterapie, terapie cu flux scăzut sau crescut de oxigen, ventilație mecanică non-invazivă sau invazivă și ECMO. În cadrul acestui studiu, 9785 de subiecți din Marea Britanie (UK) au fost randomizați pentru a li se administra 4000 mg de casirivimab și 4000 mg de imdevimab în perfuzie intravenoasă unică plus tratamentul standard (n=4839) sau doar tratamentul standard (n=4946; denumit în continuare tratament standard în monoterapie). Subiecții pot primi între 0 și 4 tratamente în plus față de standardul obișnuit de îngrijire.

Subiecții aveau infecție cu SARS-CoV-2 suspectată clinic sau confirmată de laborator și au fost înrolați în studiu indiferent de suportul respirator necesar. Rezultatele testului serologic inițial au fost utilizate pentru definirea populațiilor de analiză.

La momentul inițial, vârsta medie a fost de 62 de ani (30% dintre subiecți au avut vârsta de 70 ani sau peste și au fost incluși 11 adolescenți cu vârsta ≥ 12 și < 18 ani) și 63% dintre subiecți erau de sex masculin. Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost bine echilibrate între

grupurile de tratament cu asocierea casirivimab și imdevimab și cu tratament standard în monoterapie. Subiecții au fost înrolați în studiu atunci când varianta B.1.1.7 (alfa) a fost varianta dominantă în UK. Din punct de vedere al suportului respirator utilizat, 7% dintre subiecți nu necesitau administrare suplimentară de oxigen, 61% necesitau administrare de oxigen prin măști simple, 26% necesitau ventilație non-invazivă și 6% ventilație invazivă (inclusiv 17 pacienți pe ECMO). Dintre subiecții seronegativi la momentul inițial, 10% nu necesitau administrare suplimentară de oxigen, 66% necesitau administrarea de oxigen prin măști simple, 21% necesitau ventilație non-invazivă și 2%, ventilație invazivă (inclusiv un subiect pe ECMO). La aproximativ 94% dintre subiecți s-a administrat corticoterapie în cadrul tratamentului standard de bază.

Criteriul principal de evaluare a fost mortalitatea de orice cauză la 28 de zile la toți subiecții randomizați care au fost seronegativi la testul inițial. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9: Rezumatul rezultatelor pentru criteriul principal de evaluare din studiul RECOVERY

	4000 mg de casirivimab și 4000 mg de imdevimab (intravenos) plus tratamentul standard	Tratament standard în monoterapie
	n=1633	n=1520
Mortalitatea de orice cauză la 28 de zile la subiecții seronegativi		
Numărul subiecților cu decese de orice cauză (%)	396 (24%)	452 (30%)
Raportul ratelor de risc (ÎÎ 95%)	0,79 (0,69 – 0,91) (p=0,0009)	

La subiecții seropozitivi, mortalitatea de orice cauză la 28 de zile a fost de 16% (410/2636) în brațul cu casirivimab+imdevimab și de 15% (384/2636) în cel cu tratament standard în monoterapie (raport al ratelor de risc de 1,09 [ÎÎ 95%: 0,94, 1,25]).

La subiecții seronegativi cu vârsta ≥ 80 ani, mortalitatea de orice cauză la 28 de zile a fost de 54,5% (126/231) și de 57,5% (134/233) în brațul cu casirivimab+imdevimab și, respectiv, cu tratament standard în monoterapie (raport al ratelor de risc de 0,97 [ÎÎ 95%: 0,76, 1,25]).

Testarea statistică a criteriului de evaluare secundar nu s-a efectuat ierarhic și, prin urmare, este considerată de natură descriptivă.

Cazurile de externare în viață din spital la 28 de zile, criteriul secundar de evaluare, au fost mai frecvente în rândul populației totale de pacienți seronegativi randomizați la care s-a administrat casirivimab și imdevimab, decât în rândul celor la care s-a administrat doar tratamentul standard în monoterapie (64% comparativ cu 58%; raportul ratelor de risc 1,19 [ÎÎ 95%, 1,09 – 1,31]), durata mediană a spitalizării fiind mai scurtă cu 4 zile (13 zile comparativ cu 17 zile).

În rândul populației totale de pacienți seronegativi randomizați care nu necesitau ventilație mecanică invazivă la momentul inițial, tratamentul cu casirivimab și imdevimab s-a asociat cu un risc mai mic de progresie către necesitatea ventilației mecanice invazive sau deces, criteriul compus secundar de evaluare (31% comparativ cu 37%, raport al ratelor de risc de 0,83 [ÎÎ 95%, 0,75 – 0,92]).

COV-2066

COV-2066 a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat administrarea de casirivimab cu imdevimab în tratamentul subiecților spitalizați cu boală COVID-19 care utilizau dispozitive cu flux scăzut de oxigen (de exemplu, administrat cu ajutorul măștii faciale sau canulei nazale) sau care nu necesitau oxigenoterapie. În acest studiu de fază 2/3, au fost randomizați 1197 subiecți cu rezultat pozitiv la testul RT-qPCR pentru SARS CoV 2 inițial într-un raport de 1:1:1 pentru a li se administra în perfuzie intravenoasă unică 1200 mg de casirivimab și 1200 mg de imdevimab (n=406), 4000 mg de casirivimab și 4000 mg de imdevimab (n=398) sau placebo (n=393), toți subiecții primind fie casirivimab și imdevimab, fie placebo, pe lângă tratamentul standard pentru COVID-19. Dimensiunea totală a eșantionului de pacienți a fost mai mică decât se anticipase din cauza sistării premature a studiului după mai multe luni în care ratele de recrutare au fost scăzute. În general, au fost observate efecte similare la pacienții care nu necesitau oxigenoterapie sau aflați pe dispozitive cu flux de oxigen scăzut, atât la administrarea dozelor de 2400 mg de casirivimab și imdevimab, cât și a dozelor de 8000 mg de casirivimab și imdevimab, ceea ce indică o absență a efectelor corelate cu doza la nivelul acestei populații. Aceste grupuri delimitate în funcție de doză au fost combinate atunci când s-a realizat comparația cu grupul la care s-a administrat placebo în vederea analizei eficacității.

La momentul inițial, vârsta mediană a fost de 62 de ani (44% dintre subiecți având vârsta de 65 de ani sau peste) și 54% dintre subiecți erau de sex masculin, 43% dintre subiecți erau seronegativi, 48% erau seropozitivi și 9% aveau status serologic nedeterminat. Din punct de vedere al suportului respirator utilizat la momentul inițial, 44% dintre subiecți nu necesitau oxigenoterapie și 56% erau pe dispozitive cu flux scăzut de oxigen. Anterior randomizării, aproximativ 33% dintre subiecți au utilizat tratament cu remdesivir și 50% utilizat corticosteroizi sistemici, ca parte a tratamentului standard de bază. Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost bine echilibrate între grupurile de tratament cu casirivimab și imdevimab și, respectiv, cu placebo.

Criteriul principal de evaluare a eficacității virusologice a fost media ponderată în funcție de timp (*time weighted average*, TWA) a modificării zilnice a încărcăturii virale față valorile inițiale ($\log_{10}$ copii/ml) până în ziua 7, măsurată prin test RT-qPCR pe probe de tip exsudat nazofaringian, la subiecți care erau seronegativi și aveau rezultat pozitiv la testul RT-qPCR pentru SARS-CoV-2 la momentul înrolării. Tratamentul cu asocierea casirivimab și imdevimab în grupul cu doze combinate a generat o reducere semnificativă statistic a mediei LS a încărcăturii virale ($\log_{10}$ copii/ml) comparativ cu placebo (- 0,28 $\log_{10}$ copii/ml/zi pentru casirivimab și imdevimab; p=0,0172).

Principalul criteriu clinic de evaluare a fost proporția subiecților care au decedat sau care au fost trecuți pe ventilație mecanică dintre cei cu rezultat pozitiv la testarea RT-qPCR pentru SARS-CoV-2.

Tratamentul cu casirivimab și imdevimab în grupul cu doze combinate s-a corelat cu o proporție redusă a subiecților cu încărcătură virală mare care au decedat sau au fost trecuți pe ventilație mecanică din ziua 6 până în ziua 29, dar criteriul nu a întrunit semnificația statistică (reducere a riscului relativ [RRR] de 25,5% [Î 95: -16,2%, 52,2%]; p=0,2048).

Tratamentul cu casirivimab și imdevimab în grupul cu doze combinate a generat o RRR de 47,1% (Î 95%: 10,2% - 68,8%) în proporția subiecților seronegativi care au decedat sau au fost trecuți pe ventilație mecanică din ziua 6 până în ziua 29.

Într-o analiză post hoc corespondentă a tuturor subiecților seronegativi randomizați cu vârsta ≥ 80 ani, mortalitatea de orice cauză din ziua 1 până în ziua 29 a fost de 18,1% (19/105 subiecți) și de 30,0% (18/60 subiecți) în brațele cu casirivimab și imdevimab (doze combinate) și, respectiv, placebo (raport al ratelor de risc de 0,60 [Î 95%: 0,34, 1,06]).

Prevenția infecției COVID-19

COV-2069 a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care a comparat tratamentul cu doza de 600 mg casirivimab și 600 mg imdevimab administrată pe cale subcutanată cu placebo, pentru prevenirea infecției COVID-19 la contactii familiari asimptomatici ai persoanelor infectate cu SARS-CoV-2 simptomatice (cazurile de referință). Subiecții nu au fost anterior vaccinați împotriva SARS-CoV-2.

Subiecții au fost randomizați în proporție de 1:1 pentru a li se administra casirivimab și imdevimab sau placebo în interval de 96 de ore de la recoltarea primei probe cu rezultat pozitiv la testul RT-qPCR pentru SARS-CoV-2 de la un caz de referință.

Subiecții randomizați cu rezultat negativ la testul RT-qPCR pentru SARS-CoV-2 la momentul inițial au fost repartizați în Cohorta A, iar cei cu rezultat pozitiv la testul RT-qPCR pentru SARS-CoV-2 au fost repartizați în Cohorta B.

Cohorta A

Populația pentru analiza primară a inclus subiecți cu rezultate RT-qPCR SARS-CoV-2 negative și cu serologie negativă la evaluarea inițială. Subiecții seropozitivi sau cu status serologic nedeterminat/indisponibil la momentul inițial au fost excluși din analiza primară a eficacității.

La nivelul populației pentru analiza primară, la momentul inițial, vârsta mediană a fost de 44 de ani (9% dintre subiecți având vârsta de 65 de ani sau peste) și 54% dintre subiecți au fost de sex feminin. Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost bine echilibrate între grupul de tratament cu casirivimab și imdevimab și grupul cu administrare de placebo.

Criteriul principal de evaluare a fost proporția subiecților care au dezvoltat infecție COVID-19 simptomatică și confirmată prin test RT qPCR până în ziua 29. S-a constatat o reducere a riscului semnificativă statistic cu 81% în dezvoltarea COVID-19 la administrarea tratamentului cu casirivimab și imdevimab, comparativ cu placebo. Într-o analiză de sensibilitate care a inclus toți subiecții negativi RT-qPCR la momentul inițial, indiferent de statusul serologic inițial, a existat o reducere a riscului semnificativă statistic cu 82% în dezvoltarea COVID-19 la administrarea tratamentului cu casirivimab și imdevimab, comparativ cu placebo.

Tabelul 10: Analiza primară a rezultatelor obținute în cohorta A a studiului COV-2069

	Casirivimab și imdevimab (doză unică de 1200 mg)	placebo
Populația pentru analiza primară: subiecți seronegativi la momentul inițial	n= 753	n= 752
Riscul de a dezvolta COVID-19		
Până în ziua 29 (criteriu principal de evaluare)		
Reducerea riscului, neajustată (raportul ajustat al probabilităților, valoare p) ¹	81% (0,17; p < 0,0001)	
Număr de persoane cu evenimente	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹ Intervalul de încredere (II) cu valoarea p aferentă se bazează pe raportul probabilităților (grupul de tratament cu casirivimab și imdevimab, comparativ cu grupul cu administrare de placebo) calculat cu ajutorul unui model de regresie logistică în care grupul de tratament, grupul de vârstă (vârsta în ani: ≥ 12 până la < 50 și ≥ 50) și regiunea (din SUA vs din afara SUA) au constituit efecte categorice fixe.

Cohorta B

Populația pentru analiza primară a inclus subiecți asimptomatici cu rezultate pozitive la testul RT-qPCR pentru SARS-CoV-2 și cu serologie negativă la evaluarea inițială.

La nivelul populației pentru analiza primară, la momentul inițial, vârsta mediană a fost de 40 de ani (11% dintre subiecți având vârsta de 65 de ani sau peste) și 55% dintre subiecți au fost de sex feminin. Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost bine echilibrate între grupul de

tratament cu casirivimab și imdevimab și grupul cu administrare de placebo.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost proporția subiecților care au dezvoltat infecție COVID-19 confirmată prin test RT qPCR până în ziua 29. A existat o reducere de 31% a riscului de a dezvolta COVID-19 la administrarea tratamentului cu asocierea casirivimab și imdevimab, comparativ cu placebo. În cadrul unei analize de sensibilitate care a inclus toți subiecții cu rezultate pozitive la testul RT-qPCR inițial, indiferent de statusul serologic inițial, s-a constatat o reducere de 35% a riscului de infecție COVID-19 confirmată prin RT-qPCR la administrarea tratamentului cu casirivimab și imdevimab, comparativ cu placebo.

Tabelul 11: Analiza primară a rezultatelor obținute în cohorta B a studiului COV-2069

	Casirivimab și imdevimab (doză unică de 1200 mg)	Placebo
Populația pentru analiza primară: subiecți seronegativi la momentul inițial	n = 100	n = 104
Riscul de a dezvolta COVID-19		
Reducerea totală a riscului până în ziua 29 (criteriu principal de evaluare)		
Reducerea riscului, neajustată (raportul ajustat al probabilităților, valoare p)	31% (0,54; p = 0,0380)	
Număr de persoane cu evenimente	29 (29%)	44 (42,3%)

¹ Intervalul de încredere (ÎI) cu valoarea p aferentă se bazează pe raportul probabilităților (grupul de tratament cu casirivimab și imdevimab, comparativ cu grupul cu administrare de placebo) calculat cu ajutorul unui model de regresie logistică în care grupul de tratament, grupul de vârstă (vârsta în ani: ≥ 12 până la < 50 și ≥ 50) și regiunea (din SUA vs din afara SUA) au constituit efecte categorice fixe.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Atât casirivimab, cât și imdevimab au prezentat FC liniară și proporțională cu doza, la toate dozele administrate intravenos (150 până la 4000 mg din fiecare anticorp monoclonal) sau subcutanat (300 și 600 mg din fiecare anticorp monoclonal) evaluate în studiile clinice.

Valorile medii ale concentrației plasmatice maxime (C_{max}), ariei de sub curba concentrației plasmatice de la momentul 0 până la 28 zile (ASC_{0-28}) și concentrației la 28 de zile după administrare (C_{28}) au fost comparabile după administrarea fie a unei doze unice de 1200 mg (600 mg din fiecare anticorp monoclonal) pe cale intravenoasă (182,7 mg/l, 1754,9 mg x zi/l, 37,9 mg/l, respectiv pentru casirivimab și 181,7 mg/l, 1600,8 mg x zi/l, 27,3 mg/l, respectiv pentru imdevimab), fie a unei doze unice de 1200 mg (600 mg din fiecare anticorp monoclonal) pe cale subcutanată (52,5 mg/l, 1121,7 mg x zi/l, 30,5 mg/l, respectiv pentru casirivimab și 49,2 mg/l, 1016,9 mg x zi/l, 25,9 mg/l, respectiv pentru imdevimab).

În cazul pacienților care necesită administrare suplimentară de oxigen, pentru schema cu administrare intravenoasă în doze de 8000 mg (4000 mg din fiecare anticorp monoclonal), valorile medii ale concentrației plasmatice maxime (C_{max}), ariei de sub curba concentrației plasmatice de la momentul 0 până la 28 zile (ASC_{0-28}) și ale concentrației la 28 de zile după administrare (C_{28}) pentru casirivimab și imdevimab au fost de 1046 mg/l, 9280 mg x zi/l, și, respectiv, 165,2 mg/l pentru casirivimab și de 1132 mg/l, 8789 mg x zi/l și, respectiv, 136,2 mg/l pentru imdevimab, după administrarea unei singure doze pe cale intravenoasă.

Pentru profilaxia preexpunere prin schemele de administrare intravenoasă și subcutanată, constând în administrarea lunară a câte 300 mg de casirivimab și imdevimab după o doză inițială (de încărcare) de 600 mg din fiecare medicament, valorile mediane prezise ale concentrațiilor plasmatice minime de casirivimab și imdevimab la starea de echilibru sunt similare cu cele ale concentrațiilor plasmatice medii observate în ziua 29 în cazul administrării subcutanate a unei doze unice de casirivimab și imdevimab de 1200 mg (600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab).

Absorbție

Casirivimab și imdevimab administrate intravenos în doză unică se corelează cu valorile maxime ale concentrației plasmatice la sfârșitul perfuziei. Timpul median (interval) până la atingerea concentrației plasmatice maxime estimate de casirivimab și imdevimab (T_{max}) după administrarea subcutanată a unei doze unice a câte 600 mg din fiecare anticorp monoclonal este de 6,7 (interval 3,4 - 13,6) zile și de 6,6 (interval 3,4 - 13,6) zile pentru casirivimab și, respectiv, imdevimab. După administrarea subcutanată a unei doze unice a câte 600 mg din fiecare anticorp monoclonal, casirivimab și imdevimab au prezentat o biodisponibilitate estimată de 71,8% și, respectiv, 71,7%.

Distribuție

Volumul total de distribuție estimat pe baza analizei farmacocinetice populaționale a fost de 7072 l pentru casirivimab și de 7183 l pentru imdevimab.

Metabolizare

Întrucât casirivimab și imdevimab sunt anticorpi monoclonali umani de tip IgG, se așteaptă ca aceștia să fie descompuși în peptide de dimensiuni mici și aminoacizi prin mecanisme catabolice, în același mod ca IgG de tip endogen.

Eliminare

Timpul median de înjumătățire plasmatică prin eliminare (a 5-a, a 95-a percentilă) după administrarea unei doze de 600 mg din fiecare anticorp monoclonal a fost de 29,8 (16,4, 43,1) zile pentru casirivimab și de 26,2 (16,9, 35,6) zile pentru imdevimab. Clearance-urile mediane (a 5-a, a 95-a percentilă) au fost de 0,188 (0,11, 0,30) și de 0,227 (0,15, 0,35), pentru casirivimab și, respectiv, imdevimab.

În cazul pacienților care necesită administrare suplimentară de oxigen, valorile medii (a 5-a, a 95-a percentilă) ale timpului de înjumătățire serică prin eliminare după o doză de câte 4000 mg din fiecare anticorp monoclonal au fost de 21,9 (12,4, 36,9) zile și de 18,8 (11,7, 29,4) zile pentru casirivimab și, respectiv, imdevimab. Clearance-urile mediane (a 5-a, a 95-a percentilă) au fost de 0,303 (0,156, 0,514) și de 0,347 (0,188, 0,566), pentru casirivimab și, respectiv, imdevimab.

Vârstnici

În cadrul analizei FC populaționale, vârsta (18 până la 96 de ani) nu a fost identificată drept covariabilă cu efect semnificativ asupra FC casirivimab și imdevimab.

Insuficiență renală

Nu este de așteptat ca imdevimab și casirivimab să fie eliminați în proporție semnificativă pe cale renală, din cauza greutății lor moleculare (> 69 kDa).

Insuficiență hepatică

Nu se așteaptă ca imdevimab și casirivimab să fie eliminați în proporție semnificativă pe cale hepatică.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica casirivimab și imdevimab după administrarea intravenoasă sau subcutanată a fost studiată la copii și adolescenți, începând de la naștere până la vârsta < 18 ani, la subiecții neinfecțati, la pacienții nespitalizați, infecțati cu SARS-CoV-2 sau cazuri de contact din familie, infecțati cu SARS-CoV-2 și la pacienții spitalizați, infecțati cu SARS-CoV-2, utilizând farmacocinetica populațională. Proprietățile farmacocinetice ale casirivimab și imdevimab la adolescenții și copiii care nu necesită administrarea suplimentară de oxigen sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12: Proprietățile farmacocinetice ale casirivimab și imdevimab la adolescenți și copii care nu necesită administrarea suplimentară de oxigen.

Parametru	Casirivimab	Imdevimab
Biodisponibilitatea subcutanată (%)	~89	~86
Timpul mediu de înjumătățire serică prin eliminare (zile) (Î 90%)	35,5 (14, 57)	29,1 (16, 42.1)
Clearance-urile mediane (l/zi) (a 5-a, a 95-a percentilă)	0,125 (0,04, 0,23)	0,157 (0,06, 0,28)

Dozele intravenoase în funcție de greutatea corporală recomandate în Tabelul 1 pentru pacienții care nu necesită administrarea suplimentară de oxigen sunt de așteptat să determine la adolescenți și copii expuneri comparabile cu cele de la adulții cărora li se administrează intravenos o doză de 1200 mg de Ronapreve (600 mg casirivimab și 600 mg imdevimab).

Expunerea sistemică preconizată (C_{28} , C_{max} și ASC_{d28}) după administrarea intravenoasă de casirivimab și imdevimab în dozele recomandate la adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 10 kg, care nu necesită administrare de oxigen suplimentar, este prezentată în Tabelul 13.

Tabelul 13: Expunerea sistemică preconizată la administrarea de casirivimab și imdevimab la adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste și cu greutatea corporală ≥ 10 kg, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen.

Populația	Doza i.v. (per mAb)	Măsurători expunere	Casirivimab (media $\pm$ DS)	Imdevimab (media $\pm$ DS)
Adulți ≥ 40 kg	600 mg i.v.	ASC_{d28} (mg*zi/l)	1664,0 $\pm$ 451,2	1518,7 $\pm$ 410,6
		C_{28} (mg/l)	33,8 $\pm$ 12,2	27,5 $\pm$ 10,7
		C_{max} (mg/l)	166,2 $\pm$ 64,9	167,7 $\pm$ 64,5
Copii și adolescenți cu greutatea ≥ 20 și 40 kg	270 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*zi/l)	1657,5 $\pm$ 303,4	1512,5 $\pm$ 271,5
		C_{28} (mg/l)	38,5 $\pm$ 8,2	31,6 $\pm$ 7,6
		C_{max} (mg/l)	151,4 $\pm$ 52,4	151,5 $\pm$ 51,8
Copii și adolescenți cu greutatea ≥ 10 și 20 kg	155 mg i.v.	ASC_{d28} (mg*zi/l)	1502,9 $\pm$ 251,3	1371,7 $\pm$ 224,4
		C_{28} (mg/l)	37,0 $\pm$ 6,7	30,6 $\pm$ 6,3
		C_{max} (mg/l)	133,4 $\pm$ 44,4	132,8 $\pm$ 43,6

ASC_{0-28} = Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, pentru un interval de 28 zile după administrare; C_{28} = Concentrația plasmatică în Ziua 28 după administrarea unei doze unice; C_{max} = Concentrația plasmatică maximă (concentrația plasmatică de vârf) pentru un interval de 28 zile după administrare; i.v. = Intravenos; mAb = anticorp monoclonal; DS = deviația standard.

Farmacocinetica casirivimab și imdevimab la pacienții copii și adolescenți < 18 ani, care necesită administrare suplimentară de oxigen, nu a fost încă stabilită.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost derulate studii privind carcinogenitatea, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere cu imdevimab și casirivimab. Nu este de așteptat ca anticorpul monoclonal precum casirivimab și imdevimab să prezinte potențial genotoxic sau carcinogen. În studiile de reactivitate tisulară încrucișată efectuate cu imdevimab și casirivimab în care s-au utilizat țesuturi prelevate de la adulți și maimuțe adulte precum și țesuturi fetale umane, nu a fost detectată nicio afinitate de legare.

Într-un studiu de toxicologie efectuat la maimuțe cynomolgus, au fost observate modificări hepatice non-adverse (creșteri minore, temporare ale valorilor AST și ALT).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L- histidină
monoclorhidrat monohidrat de L- histidină
polisorbat 80 (E 433)
sucroză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis: 2 ani

Flacoane de 300 mg pentru o singură utilizare, în ambalaj comun

După perforarea inițială: medicamentul trebuie utilizat imediat și orice cantitate de medicament rămasă trebuie aruncată.

Soluția diluată pentru administrarea intravenoasă

Soluția din flacon trebuie diluată înainte de administrare. Soluția perfuzabilă preparată este destinată utilizării imediate. Stabilitatea chimică și fizică a soluției după diluare a fost demonstrată pentru un interval de 20 de ore la temperatura camerei (până la 25°C) și pentru 72 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C. Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, intervalele și condițiile de păstrare după diluare și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod obișnuit, nu trebuie să depășească 24 ore în condițiile păstrării la temperaturi de 2°C până la 8°C, cu excepția cazurilor în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate. Dacă a fost păstrată la frigider, punga cu soluție perfuzabilă intravenoasă trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute, înainte de administrare.

Păstrarea seringilor pentru administrare subcutanată

Seringile pregătite trebuie utilizate imediat. Stabilitatea chimică și fizică a soluției înainte de utilizare a fost demonstrată pentru un interval de 24 de ore la temperatura camerei (până la 25°C) și pentru 72 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C. Dacă nu este utilizată imediat, intervalele și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod obișnuit, nu trebuie să depășească 24 ore în condițiile păstrării la temperaturi de 2°C până la 8°C, cu excepția cazurilor în care pregătirea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate. Dacă au fost păstrate la frigider, seringile trebuie lăuate să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 10-15 de minute, înainte de administrare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A nu se agita.

A se păstra flacoanele în cutia originală pentru a fi protejate de lumină.
Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ronapreve este furnizat în flacoane din sticlă de tip I transparentă, de 6 ml.

Ronapreve 300 mg + 300 mg soluție perfuzabilă/injectabilă, în flacoane pentru o singură utilizare

Fiecare cutie conține câte 1 flacon din fiecare anticorp.

Ambalaj cu două flacoane de 6 ml, din sticlă de tip I transparentă, cu dop din cauciuc butilic, care conține un flacon a 2,5 ml de soluție cu 300 mg de casirivimab și un flacon a 2,5 ml de soluție cu 300 mg de imdevimab.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătirea pentru administrarea în perfuzie intravenoasă

Ronapreve trebuie pregătit de un profesionist din domeniul sănătății folosind o tehnică aseptică:

1. Se scot flacoanele de casirivimab și imdevimab de la frigider și se lasă să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 20 de minute, înainte de preparare.
 - A nu se expune flacoanele la surse directe de căldură.
 - A nu se agita flacoanele.
2. Se verifică vizual flacoanele de casirivimab și imdevimab înainte de administrare pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare. Dacă sunt observate oricare dintre acestea, flaconul trebuie aruncat și înlocuit cu un nou flacon.
 - Soluția din fiecare flacon trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal.
3. Se procură o pungă preumplută pentru perfuzie intravenoasă (fabricată din policlorură de vinil [PVC] sau poliolefină [PO]) care conține 50 ml, 100 ml, 150 ml sau 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).
4. Utilizând o seringă și un ac, ambele sterile, se extrage volumul adecvat de casirivimab și imdevimab din fiecare flacon corespunzător și se injectează într-o pungă de perfuzie preumplută cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) (vezi punctul 4.2, Tabelele 1, 2 și 3).
5. Se amestecă ușor soluția din pungă, prin rotirea pungii. A nu se agita.
6. Ronapreve nu conține conservanți și, prin urmare soluția perfuzabilă diluată trebuie administrată imediat.

Administrarea prin perfuzare intravenoasă

- Se colectează materialele recomandate pentru perfuzie:
 - Set de perfuzie din policlorură de vinil (PVC), PVC cu peliculă de polietilenă (PE) sau poliuretan (PU)
 - Filtru interior sau adăugat de 0,2 μm până la 5 μm din polietersulfonă, polisulfonă sau poliamidă pentru linia de perfuzie intravenoasă.
- Se atașează setul de perfuzie la punga de perfuzie intravenoasă.
- Se pregătește setul de perfuzie pentru administrare.
- Se administrează întreaga cantitate de soluție perfuzabilă din pungă cu ajutorul unei pompe de perfuzie sau prin curgere gravitațională printr-o linie intravenoasă care conține un filtru steril, interior sau adăugat, de 0,2 μm până la 5 μm, din polietersulfonă, polisulfonă sau poliamidă pentru administrare intravenoasă.
- Soluția perfuzabilă preparată nu trebuie administrată simultan cu niciun alt medicament. Nu se cunoaște gradul de compatibilitate al soluției injectabile de casirivimab și imdevimab cu soluții

- și medicamente administrabile intravenos altele decât soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și soluția injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).
- După terminarea perfuziei, se clătește tubulatura cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru a se asigura faptul că s-a administrat doza necesară.
 - După efectuarea perfuziei intravenoase, persoanele trebuie monitorizate conform practicii medicale locale.

Pregătirea pentru injectarea subcutanată

Se scoate flaconul/flacoanele de casirivimab și imdevimab de la frigider și se lasă să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 20 de minute, înainte de pregătire.

A nu se expune flacoanele la surse directe de căldură.

A nu se agita flacoanele.

Se verifică vizual flaconul/flacoanele de casirivimab și imdevimab înainte de administrare pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare. Dacă sunt observate oricare dintre acestea, flaconul trebuie aruncat și înlocuit cu un nou flacon. Soluția din fiecare flacon trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, în coloră până la galben pal.

1. Ronapreve trebuie pregătit prin selectarea numărului adecvat de seringi (vezi pct. 4.2, Tabelul 4). Se procură seringi din polipropilenă de 3 ml sau 5 ml, prevăzute cu conector luer și ace de calibrul 21 pentru transfer.
2. Utilizând o seringă și un ac, ambele sterile, se extrage în fiecare seringă volumul adecvat de casirivimab și imdevimab din fiecare flacon corespunzător (vezi pct. 4.2, Tabelul 4); în total sunt necesare 4 seringi pentru doza totală combinată de 1200 mg și 2 seringi pentru doza totală combinată de 600 mg. Orice cantitate rămasă de medicament se păstrează conform indicațiilor de la punctul 6.3.
3. Se înlocuiește acul de calibrul 21 utilizat pentru transfer cu un ac de calibrul 25 sau 27 pentru injectare subcutanată.
4. Acest medicament nu conține conservanți și, prin urmare, seringile pregătite trebuie utilizate imediat. Dacă nu este posibilă administrarea imediată, seringile pregătite cu soluție de casirivimab și imdevimab trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C timp de maximum 72 de ore și la temperaturi ale camerei de până la 25°C timp de cel mult 24 de ore. Dacă au fost păstrate la frigider, seringile trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 10 - 15 de minute, înainte de administrare.

Administrarea prin injectare subcutanată

- Pentru administrarea dozei de Ronapreve de 1200 mg (600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab), se iau 4 seringi (vezi pct. 4.2, Tabelul 4) și se pregătesc pentru injecțiile subcutanate.
- Pentru administrarea dozei de Ronapreve de 600 mg (300 mg de casirivimab și 300 mg de imdevimab), se iau 2 seringi (vezi punctul 4.2, Tabelul 4) și se pregătesc pentru injecțiile subcutanate.
- Din cauza volumului, se administrează injecțiile subcutanate consecutiv în locuri diferite ale corpului (în partea superioară a coapselor, partea superioară exterioară a brațelor sau în abdomen, cu evitarea unei zone de 5 cm în jurul ombilicului și a regiunii taliei).

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Trebuie respectate cu strictețe punctele următoare referitoare la utilizarea și eliminarea seringilor și altor obiecte medicale ascuțite:

- Acele și seringile nu trebuie reutilizate în nicio circumstanță.
- Toate acele și seringile utilizate trebuie puse într-un recipient pentru obiecte ascuțite (recipient

de unică folosință rezistent la perforare).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen,
Germany

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1601/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 12 Noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Flacoane multidoză a câte 1332 mg, în ambalaj comun

Fiecare flacon multidoză de casirivimab conține casirivimab 1332 mg per 11,1 ml (120 mg/ml).

Fiecare flacon multidoză de imdevimab conține imdevimab 1332 mg per 11,1 ml (120 mg/ml).

Casirivimab și imdevimab sunt doi anticorpi monoclonali umani recombinanți tip IgG1 produși prin tehnologia ADN recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc.

Excipient (excipienți) cu efect cunoscut

Fiecare flacon de casirivimab conține 11,1 mg de polisorbit 80.

Fiecare flacon de imdevimab conține 11,1 mg de polisorbit 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben pal, cu un pH de aproximativ 6,0 și cu o osmolalitate cuprinsă între 279–418 mmol/kg pentru casirivimab și între 283–425 mmol/kg pentru imdevimab.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ronapreve este indicat pentru:

- Tratamentul bolii COVID-19 la adulți și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 10 kg, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen și care prezintă risc crescut de progresie la o formă severă de COVID-19.
- Tratamentul bolii COVID-19 la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg care necesită administrare suplimentară de oxigen și prezintă rezultat negativ la testul de anticorpi anti-SARS-CoV-2.
- Prevenirea bolii COVID-19 la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg.

Ronapreve trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale, atunci când acestea sunt disponibile și pe baza informațiilor privind acțiunea casirivimab și a imdevimab împotriva variantelor virale circulante prezente (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea se va efectua în condiții care permit abordarea terapeutică a reacțiilor de hipersensibilitate severe precum anafilaxia. După administrare, pacienții trebuie monitorizați conform practicilor medicale locale.

Doze

Ronapreve poate fi administrat intravenos sau subcutanat, în funcție de vârsta și greutatea pacientului, precum și în funcție de indicație (de exemplu, tratament sau prevenire a bolii COVID-19).

Tratamentul COVID-19 la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 10 kg, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen

Recomandările privind dozele sunt prezentate în Tabelul 1. La acești pacienți, tratamentul cu casirivimab și imdevimab trebuie inițiat în decurs de 7 zile de la instalarea simptomelor de COVID-19.

Tabelul 1: Recomandări privind dozele de casirivimab și imdevimab pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 2 ani și peste care nu necesită administrarea suplimentară de oxigen

Greutatea corporală a pacienților	Doza de anticorpi	Volumul pungii de perfuzie preumplute cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%)	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon corespunzător și diluat suplimentar înainte de administrare (vezi pct. 6.6)	Volum total pentru 1 doză	Durata perfuziei intravenoase
între 10 kg și 20 kg	155 mg de casirivimab 155 mg de imdevimab.	50 ml, 100 ml, 150 ml	1,3 ml dintr-un flacon multidoză de 1332 mg de casirivimab 1,3 ml dintr-un flacon multidoză de 1332 mg de imdevimab 300 mg	2,6 ml	2 ore
între 20 kg și 40 kg	270 mg de casirivimab 270 mg de imdevimab.	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,3 ml în total dintr-un flacon multidoză de 1332 mg de casirivimab 2,3 ml în total dintr-un flacon multidoză de 1332 mg de imdevimab	4,6 ml	2 ore
Cel puțin 40 kg	600 mg de casirivimab 600 mg de imdevimab.	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	5 ml dintr-un flacon multidoză de 1332 mg de casirivimab 5 ml dintr-un flacon multidoză de 1332 mg de imdevimab 300 mg	10 ml	20 sau 30 minute în funcție de volumul perfuziei, vezi pct. 6.6

La copii cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 11 ani și la toți pacienții cu greutatea corporală sub 40 kg, administrarea concomitentă de casirivimab și imdevimab se face sub forma unei perfuzii intravenoase unice, exclusiv prin pompă sau prin perfuzie gravitațională (vezi Tabelul 1).

La adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg, casirivimab și imdevimab se administrează într-o singură perfuzie intravenoasă sau prin injectare

subcutanată (vezi Tabelele 1 și 4). Vezi pct. 4.4.

Tratamentul COVID-19 la pacienți adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 40 kg, care necesită administrare suplimentară de oxigen

Doza recomandată este de 4000 mg de casirivimab și 4000 mg de imdevimab, administrate într-o singură perfuzie intravenoasă (vezi Tabelul 2 din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP-ul) pentru Ronapreve).

Tabelul 2: Recomandări privind dozele de casirivimab și imdevimab pentru tratamentul adulților și adolescenților cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg care necesită administrarea suplimentară de oxigen

Indicație	Doza de anticorpi	Volumul pungii de perfuzie preumplute cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%)	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon corespunzător și diluat suplimentar înainte de administrare (vezi pct. 6.6)	Volum total pentru 1 doză	Durata perfuziei intravenoase
Tratament (pacienți care necesită administrare suplimentară de oxigen)	4000 mg casirivimab și 4000 mg imdevimab	250 ml*	33,3 ml în total din flacoane multidoză de 1332 mg de casirivimab 33,3 ml în total din flacoane multidoză de 1332 mg de imdevimab	66,6 ml	1 oră

*Extrageți și eliminați 66,6 ml clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%) din punga de perfuzie înainte de adăugarea casirivimab și imdevimab

Prevenția COVID-19 la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg.

Profilaxie post-expunere

Doza recomandată este de 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab, administrată într-o singură perfuzie intravenoasă sau prin injectare subcutanată (vezi Tabelele 3 și 4). Asocierea de casirivimab cu imdevimab trebuie administrată cât mai curând posibil după contactul cu un caz de COVID-19.

Profilaxie pre-expunere

Doza inițială la pacienții este de 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab, administrată într-o singură perfuzie intravenoasă sau prin injectare subcutanată (vezi Tabelele 3 și 4). Ulterior, pot fi administrate doze de 300 mg de casirivimab și 300 mg de imdevimab, într-o singură perfuzie intravenoasă sau prin injectare subcutanată, la interval de 4 săptămâni, până când profilaxia nu mai este necesară. Nu există date privind administrarea de doze repetate pe o perioadă mai lungă de 24 săptămâni (6 doze).

Tabelul 3: Recomandări privind dozele de casirivimab și imdevimab pentru prevenție la pacienții adulți și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg

Indicație	Doza de anticorpi	Volumul pungii de perfuzie preumplute cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%)	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon corespunzător și diluat suplimentar înainte de administrare (vezi pct. 6.6)	Volum total pentru 1 doză	Durata perfuziei intravenoase
Profilaxia post-expunere (doză unică) Profilaxia pre-expunere (doza inițială)	600 mg casirivimab și 600 mg imdevimab	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	5 ml dintr-un flacon multidoză de 1332 mg de casirivimab 5 ml dintr-un flacon multidoză de 1332 mg de imdevimab	10 ml	20 sau 30 minute (în funcție de volumul de diluare, vezi pct. 6.6)
Profilaxia pre-expunere (doze repetate)	300 mg casirivimab și 300 mg imdevimab	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	5 ml dintr-un flacon multidoză de 1332 mg de casirivimab 5 ml dintr-un flacon multidoză de 1332 mg de imdevimab	5 ml	20 sau 30 minute (în funcție de volumul de diluare, vezi pct. 6.6)

Doze omise

În cazul administrării de doze repetate pentru profilaxia pre-expunere, dacă se omite o doză de Ronapreve, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Ulterior, schema de administrare trebuie ajustată pentru menținerea unui interval adecvat între doze.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea casirivimab și imdevimab nu au fost stabilite în următoarele grupuri, deoarece nu sunt disponibile date:

- copii cu vârsta <2 ani și cu greutatea <10 kg, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen pentru tratamentul COVID-19
- copii cu vârsta <12 ani și cu greutatea <40 kg, cărora li se administrează oxigen suplimentar pentru tratamentul COVID-19
- copii cu vârsta <12 ani și cu greutatea <40 kg pentru prevenirea COVID-19

Mod de administrare

Ronapreve este destinat exclusiv administrării pe cale intravenoasă sau subcutanată. Fiecare flacon este pentru doze multiple.

Perfuzia intravenoasă

Pentru instrucțiuni detaliate referitoare la pregătirea și administrarea Ronapreve, vezi pct. 6.6.

Perfuzia poate fi încetinită, întreruptă sau oprită dacă pacientul prezintă semne ale unor evenimente adverse legate de perfuzie sau alte reacții adverse (vezi pct. 4.4).

Injectarea subcutanată

Pentru instrucțiuni detaliate referitoare la pregătirea și administrarea acestui medicament, vezi pct. 6.6.

Injectările subcutanate de casirivimab și imdevimab se vor administra consecutiv în locuri diferite ale corpului (în partea superioară a coapselor, partea superioară exterioară a brațelor sau în abdomen, cu evitarea zonei de 5 cm din jurul ombilicului și a regiunii taliei).

Tabelul 4: Pregătirea a 600 mg casirivimab și 600 mg imdevimab sau 300 mg casirivimab și 300 mg imdevimab pentru injectare subcutanată

Indicație terapeutică	Doza de Ronapreve	Volumul total pentru 1 doză	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon corespunzător pentru pregătirea a 4 seringi
Tratament (pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg care nu necesită administrare suplimentară de oxigen), profilaxie post-expunere (doză unică), profilaxie pre-expunere (doză inițială)	600 mg casirivimab și 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml (2x) dintr-un flacon multidoză 1332 mg de casirivimab 2,5 ml (2x) dintr-un flacon multidoză 1332 mg de imdevimab
Indicație terapeutică	Doza de Ronapreve	Volumul total pentru 1 doză	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon corespunzător pentru pregătirea a 2 seringi
Profilaxie pre-expunere (doze repetate)	300 mg casirivimab și 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml dintr-un flacon multidoză 1332 mg de casirivimab 2,5 ml dintr-un flacon multidoză 1332 mg de imdevimab

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Rezistența antivirală

Casirivimab și imdevimab au fost dezvoltate pentru a fi eficace împotriva SARS-CoV-2 înainte de apariția variantelor omicron. Din cauza reducerii acțiunii de neutralizare in vitro, nu este de așteptat ca administrarea de casirivimab și imdevimab să asigure protecție împotriva infecției cu variante virale care prezintă mutații ale proteinei Spike caracteristice pentru variantele omicron (vezi pct. 5.1).

Deciziile privind administrarea Ronapreve pentru tratament sau profilaxie ar trebui să ia în considerare ceea ce se cunoaște despre caracteristicile virusurilor SARS-CoV-2 circulante, inclusiv diferențele regionale sau geografice și informațiile disponibile despre modelele de susceptibilitate ale Ronapreve. Vezi pct. 5.1.

Pacienții cărora li se administrează tratament profilactic cu Ronapreve trebuie informați cu privire la posibilitatea apariției infecțiilor noi. Dacă apar semne sau simptome de COVID-19 (cele mai frecvente simptome includ febră, frisoane, durere în gât, tuse, oboseală și pierderea recentă a gustului sau mirosului; cele mai grave simptome includ dificultate la respirație sau dispnee, afazie sau mișcări sau confuzie și durere toracică), pacienții trebuie să solicite imediat asistență medicală.

Administrarea subcutanată pentru tratamentul COVID-19

Eficacitatea clinică a Ronapreve, atunci când este administrat pe cale subcutanată, nu a fost evaluată în studiile clinice (vezi pct. 5.1). Farmacocinetica casirivimab și imdevimab în primele 48 de ore după administrarea subcutanată a dozei de 600 mg din fiecare anticorp monoclonal indică expuneri serice mai scăzute, în comparație cu administrarea intravenoasă a aceleiași doze. Nu se cunoaște dacă diferențele în ceea ce privește expunerea sistemică inițială duc la diferențe ale eficacității clinice. Se recomandă ca, administrarea subcutanată să fie utilizată numai dacă administrarea intravenoasă nu este fezabilă și ar putea duce la o întârziere a tratamentului.

Reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie, în asociere cu administrarea casirivimab și imdevimab (vezi pct. 4.8). Dacă apar semne sau simptome ale unei reacții de hipersensibilitate semnificativă clinic sau de anafilaxie, trebuie întreruptă imediat administrarea, cu instituirea tratamentului farmacologic și/sau a măsurilor de susținere adecvat(e).

Au fost observate cazuri de sincopă convulsivă, după administrarea intravenoasă și subcutanată (vezi pct. 4.8). Sincopa convulsivă trebuie diferențiată de crizele convulsive și gestionată conform indicațiilor clinice.

Reacții legate de perfuzie

Au fost observate reacții legate de perfuzie (RLP) în asociere cu administrarea intravenoasă a casirivimab și imdevimab.

RLP înregistrate în studiile clinice au fost, în majoritate, moderate ca severitate și au fost observate de regulă în timpul perfuziei sau în interval de 24 de ore de la administrare. Semnele și simptomele frecvent raportate pentru aceste reacții au inclus greața, frisoanele, amețea (sau sincopa), erupția cutanată tranzitorie, urticaria, pruritul, tahipneea și congestia cutanată. Cu toate acestea, reacțiile legate de perfuzie pot fi severe sau pune în pericol viața și pot include și alte semne și simptome.

În cazul apariției unei RLP, perfuzia poate fi întreruptă, poate fi redusă viteza de perfuzare sau poate fi oprită administrarea.

Polisorbat

Acest medicament conține 11,1 mg de polisorbat 80 per fiecare flacon de casirivimab 1332 mg/11,1 ml și imdevimab 1332 mg/11,1 ml, echivalent cu 1 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice.

Trebuie luate în considerare alergiile cunoscute ale pacienților.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii oficiale privind interacțiunile cu alte medicamente. Casirivimab și imdevimab sunt anticorpi monoclonali, care nu sunt excretați pe cale renală sau metabolizați de enzimele citocromului P450; prin urmare, este improbabil ca aceștia să interacționeze cu medicamentele administrate concomitent, care sunt excretate pe cale renală sau sunt substraturi, inductori sau inhibitori ai/ale enzimelor citocromului P450.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea casirivimab și imdevimab la femeile gravide sunt limitate. Datele provenite de la femeile gravide expuse la casirivimab și imdevimab în studiile clinice, cohorta bazată pe registru și supravegherea după punerea pe piață incluzând un total de 364 de femei gravide expuse, nu au identificat efecte adverse asociate cu utilizarea casirivimabului și imdevimabului asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului în curs de dezvoltare. Nu s-au efectuat studii la animale cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere. Este cunoscut faptul că anticorpii tip imunoglobulină umană G1 (IgG1) pot traversa bariera placentară. Nu se cunoaște dacă posibilul transfer al casirivimab și imdevimab generează beneficii terapeutice sau riscuri pentru fătul în dezvoltare. Cu toate acestea, întrucât casirivimab și imdevimab acționează direct asupra proteinei spike specifice SARS-COV-2 și având în vedere absența reactivității încrucișate cu țesuturile implicare în funcția de reproducere sau fetale din studiile privind reactivitatea tisulară încrucișată, nu sunt anticipate efecte negative asupra fătului în dezvoltare. Ronapreve nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât dacă beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru mamă și făt, luând în considerare toți factorii asociați cu impact asupra sănătății. Dacă o femeie rămâne gravidă în timp ce i se administrează acest medicament, aceasta trebuie informată despre faptul că nu se cunosc riscurile potențiale pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă imdevimab și casirivimab se excretă în laptele uman, dar este știut faptul că IgG materne trec în lapte în primele câteva zile după naștere. Întrucât casirivimab și imdevimab au acțiune țintită, directă asupra proteinei spike a SARS-COV-2 și având în vedere nivelul scăzut de absorbție sistemică după administrarea orală a anticorpilor, se poate lua în considerare administrarea Ronapreve în perioada alăptării, atunci când este indicat din punct de vedere clinic.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ronapreve nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În total, în studiile clinice cu casirivimab și imdevimab au fost tratați aproximativ 8796 subiecți (aproximativ 6373 prin administrare intravenoasă și 2423 prin administrare subcutanată).

Reacțiile adverse la medicament cel mai frecvent raportate sunt reacțiile de hipersensibilitate, care includ reacții legate de perfuzie (RLP) și reacții legate de injectare (RLI).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse din Tabelul 5 sunt enumerate pe clase pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ până la $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$).

Tabelul 5: Rezumatul reacțiilor adverse identificate în studiile clinice și după punerea pe piață, sub formă de tabel:

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Categoria de frecvență
Administrarea intravenoasă		
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie	Rare
	Hipersensibilitate	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală*	Mai puțin frecvente
	Sincopă convulsivă	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Eritem facial*	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tahipnee*	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață*	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit*	Mai puțin frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie*	Mai puțin frecvente
	Urticarie*	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frisoane*	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacții legate perfuzie ²	Mai puțin frecvente
Administrarea subcutanată		
Tulburări hematologice și limfatice	Limfadenopatie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit ^{1*}	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul injectării ¹	Frecvente

¹ RLI includ eritem, prurit, echimoză, edeme, durere, sensibilitate, urticaria și sincopă convulsivă.

* În unele cazuri, simptomele de RLP și RLI au fost raportate ca RAM individuale.

Copii și adolescenți

Administrarea intravenoasă

În studiul COV-2067, 98 adolescenți cu vârsta ≥ 12 și < 18 ani și 102 copii cu vârsta ≥ 2 și < 12 ani au fost tratați cu casirivimab și imdevimab. În studiul RECOVERY, la 4 adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani și < 18 ani s-a administrat tratament cu casirivimab și imdevimab. Profilul de siguranță observat în aceste studii a fost similar cu cel observat la pacienții adulți.

Administrarea subcutanată

În studiul COV-2069, la 66 adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani și < 18 ani s-a administrat tratament cu imdevimab și casirivimab. Profilul de siguranță observat a fost similar cu cel înregistrat la pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice au fost administrate doze de până la 4000 mg din fiecare dintre medicamentele casirivimab și imdevimab. Nu există date disponibile pentru doze mai mari decât aceasta.

Nu se cunoaște niciun antidot specific pentru cazurile de supradozaj cu imdevimab și casirivimab. Tratamentul în caz de supradozaj trebuie să constea în măsuri de asistență generală, cum ar fi monitorizarea semnelor vitale și ținerea sub observație a stării clinice a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunoseruri și imunoglobuline, anticorpi monoclonali antivirali.
Cod ATC: J06BD07.

Mecanism de acțiune

Casirivimab (IgG1 κ) și imdevimab (IgG1 λ) sunt doi anticorpi monoclonali umani recombinanți, nemodificați în regiunile Fc. Casirivimab și imdevimab se leagă de epitopi nesuprapuși ai domeniului de legare a receptorului (*receptor binding domain*, RBD) proteinei spike specifice SARS-CoV-2. Acest lucru împiedică legarea RBD de receptorul ECA2 uman, prevenind astfel intrarea virusului în celule.

Activitatea antivirală *in vitro*

În cadrul unui test de neutralizare a virusului SARS-CoV-2 efectuat pe celule Vero E6, casirivimab, imdevimab și casirivimab în asociere cu imdevimab au neutralizat SARS-CoV-2 (izolat USA-WA1/2020), valorile CE_{50} fiind de 37,4 pM (0,006 μ g/ml), 42,1 pM (0,006 μ g/ml) și, respectiv, 31,0 pM (0,005 μ g/ml).

Rezistența

Există un risc potențial de eșec al tratamentului prin apariția de variante virale rezistente la casirivimab și imdevimab administrate în asociere.

S-a evaluat activitatea de neutralizare a casirivimab, imdevimab și casirivimab în asociere cu imdevimab împotriva variantelor proteinei S, inclusiv a variantelor alarmante/de interes cunoscute, variantelor identificate în studiile *in vitro* privind rezistența la neutralizare, și împotriva variantelor din datele genomice disponibile public despre SARS-CoV-2, furnizate de Inițiativa Globală privind accesul la totalitatea datelor despre virusurile gripale (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data*, GISAID). Activitatea de neutralizare a casirivimab și imdevimab împotriva tuturor variantelor alarmante/de interes este prezentată în Tabelul 6.

Tabelul 6: Date privind neutralizarea particulelor similare virusului pseudotipate pentru secvența completă sau substituții esențiale ale proteinei S SARS-CoV-2 din variantele alarmante/de interes*, de către casirivimab și imdevimab, în asociere și separat

Linii cu substituții la nivelul proteinei spike	Substituții esențiale testate	Sensibilitate redusă la casirivimab în asociere cu imdevimab	Sensibilitate redusă la casirivimab	Sensibilitate redusă la imdevimab
B.1.1.7 (Alfa)	Secvența completă a proteinei S ^a	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e
B.1.351 (Beta)	Secvența completă a proteinei S ^b	nicio modificare ^e	de 45 ori	nicio modificare ^e
P.1 (origine braziliană/Gama)	Secvența completă a proteinei S ^c	nicio modificare ^e	de 418 ori	nicio modificare ^e
B.1.617.2 (Delta)	Secvența completă a proteinei S ^g	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e
B.1.617.2/ AY.3 (Delta)	L452R+T478K	nicio modificare ^e	de 9 ori	nicio modificare ^e
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e
AY 4.2 (Delta)	Y145H+A222V+L452R+T478K	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e
B.1.427/B.1.429 (Epsilon)	L452R	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e
B.1.526 (Iota) ^f	E484K	nicio modificare ^e	de 25 ori	nicio modificare ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (Kappa)	L452R+E484Q	nicio modificare ^e	de 7 ori	nicio modificare ^e
B.1.621/B.1.621.1 (Mu)	R346K, E484K, N501Y	nicio modificare ^e	de 23 ori	nicio modificare ^e
C.37 (Lambda)	L452Q+F490S	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omicron)	Secvența completă a proteinei S ^h	>1013 ori	>1732 ori	>754 ori
BA.1.1 (Omicron)	Secvența completă a proteinei S ⁱ	>1461 ori	>1336 ori	>1109 ori
BA.2 (Omicron) ^j	Secvența completă a proteinei S ^k	de 325 ori	>1369 ori	de 264 ori
BA.2.12.1 (Omicron) ^j	Secvența completă a proteinei S ^l	de 275 ori	>702 ori	de 138 ori
BA.2.75 (Omicron) ^j	Secvența completă a proteinei S ^m	de 881 ori	de 289 ori	>1148 ori
BA.3 (Omicron)	Secvența completă a proteinei S ⁿ	>1457 ori	>1259 ori	>900 ori
BA.4/BA.5 (Omicron) ^j	Secvența completă a proteinei S ^o	de 201 ori	>653 ori	de 54 ori
BA.4.6 (Omicron) ^j	Secvența completă a proteinei S ^p	>1611 ori	>687 ori	>1148 ori

BQ.1 (Omicron) ^j	Secvența completă a proteinei S ^q	>1913 ori	>1329 ori	>1615 ori
BQ.1.1 (Omicron) ^j	Secvența completă a proteinei S ^r	>1368 ori	>1171 ori	>1377 ori
XBB (Omicron) ^j	Secvența completă a proteinei S ^s	>1368 ori	>1171 ori	>1377 ori

^a A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike B.1.1.7 (Alfa). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike B.1.351 (Beta). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike P.1 (Gamma). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d Pentru AY.1: a fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike. Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Nicio modificare: reducere a sensibilității ≤ 5 ori.

^f Nu toate tulpinile izolate din linia Iota prezintă substituția E484K (până în februarie 2021).

^g A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike B.1.617.2 (Delta). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N

^h A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike B.1.1.529/BA.1 (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: 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 A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike BA.1.1 (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, R346K, S371L, S373P, S375F, K417N, N 0K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N 856K, Q954H, N969K, L981F

^j Valorile indicate reprezintă media geometrică a cel puțin 3 teste duplicate

^k A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike BA.2 (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: 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 A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike BA.2.12.1 (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440N K, L452Q, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, S704L, N764K, D796Y, Q954H, N 69K

^m A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike BA.2.75 (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: 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 A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike BA.3 (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: 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 A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike BA.4/BA.5 (Omicron). BA.4 și BA.5 au secvențe identice de proteină S. Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: 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 A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike BA.4.6 (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: 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 A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike BQ.1 (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: 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 A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike BQ.1.1 (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: 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 A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike XBB (Omicron). Varianta prezintă următoarele modificări față de proteina spike de tip sălbatic: 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

*Variante alarmante/de interes conform definiției Centrelor pentru controlul și prevenirea bolilor (CDC, 2021)

{<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Vezi Tabelul 7 pentru o listă cuprinzătoare a variantelor SARS-CoV-2 originale clasificate ca alarmante/de interes, evaluate pentru sensibilitatea la casirivimab și imdevimab, în asociere și separat.

Tabelul 7: Date privind neutralizarea variantelor SARS-CoV-2 alarmante/de interes de către casirivimab și imdevimab, în asociere și separat

Linie cu substituție la nivelul proteinei spike	Sensibilitate redusă la casirivimab în asociere cu imdevimab	Sensibilitate redusă la casirivimab	Sensibilitate redusă la imdevimab
B.1.1.7 (alfa)	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a
B.1.351 (beta)	nicio modificare ^a	de 5 ori	nicio modificare ^a
P.1 (Gama)	nicio modificare ^a	> 371 ori	nicio modificare ^a
AY.1 (Delta)	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a
B.1.617.1 (Kappa)	nicio modificare ^a	de 6 ori	nicio modificare ^a
B.1.617.2 (Delta)	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a
C.37 (Lambda)	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a
B.1.621 (Mu)	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a
BA.2 (Omicron)	de 513 ori	>531 ori	de 1028 ori
BA.2.12.1 (Omicron)	de 239 ori	>531 ori	de 1081 ori
BA.4 (Omicron)	de 617 ori	>1191 ori	de 473 ori

^a Nicio modificare: reducere a sensibilității ≤ 5 ori.

Eficacitatea clinică

Tratamentul bolii COVID-19

COV-2067– Cohorta de adulți (≥ 18 ani)

Studiul COV-2067 a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat casirivimab și imdevimab pentru tratamentul subiecților cu boală COVID-19 (cu infecție cu SARS-CoV-2 simptomatică, depistată prin reacția cantitativă de polimerizare în lanț cu reverstranscriptază [RT-qPCR], care nu au necesitat administrare suplimentară de oxigen și care prezentau un risc crescut de progresie la o formă severă a bolii.

În cohorta 1 din faza 3 a acest studiu, subiecții care nu au fost anterior vaccinați împotriva SARS-CoV-2, au fost randomizați în interval de 7 zile de la instalarea simptomelor pentru a li se administra o singură perfuzie intravenoasă cu 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab (n = 1347), 1200 mg de casirivimab și 1200 mg de imdevimab (n = 2036) sau placebo (n = 2009).

Subiecții cohortei 1 din faza 3 a studiului prezentau cel puțin unul dintre factorii de risc specificați în protocol de a dezvolta o formă severă de COVID-19 (aceștia au inclus vârsta > 50 de ani, obezitate definită printr-un IMC ≥ 30 kg/m², boli cardiovasculare inclusiv hipertensiune arterială, boli pulmonare cronice inclusiv astm bronșic, diabet zaharat de tip 1 și de tip 2, boli cronice renale inclusiv tratate prin dializă, boli hepatice cronice, sarcină și imunosupresie).

Vârsta mediană a fost de 50 de ani (13,1% dintre subiecți având vârsta de 65 de ani sau peste) și 51,4% dintre subiecți au fost de sex feminin. Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost bine echilibrate între grupurile de tratament cu casirivimab și imdevimab și cu

administrare de placebo.

Principalul criteriu de evaluare a fost proporția subiecților cu ≥ 1 spitalizare asociată cu COVID-19 sau deces de orice cauză până în ziua 29.

Tabelul 8: Rezumatul rezultatelor pentru criteriul principal de evaluare din faza 3 a studiului COV-2067

	1200 mg i.v.	Placebo	2400 mg i.v.	Placebo
	n = 1192	n = 1193	n = 1812	n = 1790
Pacienți în FASm cu ≥ 1 spitalizare pentru COVID-19 sau deces până în ziua 29				
Reducerea riscului	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Număr de pacienți cu evenimente	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

FASm: setul complet pentru analiză, modificat, a inclus toți subiecții cu un rezultat pozitiv la testul RT-qPCR pentru SARS-CoV-2 efectuat pe proba de exsudat nazofaringian la randomizare și care prezentau cel puțin un factor de risc pentru forme severe de COVID-19.

Timpul median până la rezoluția simptomelor, conform înregistrărilor într-un jurnal de evidență zilnică a simptomelor specific studiului, a fost redus de la 13 zile în grupul cu administrare de placebo, la 10 zile în cazul grupului de tratament cu ambele doze de casirivimab și imdevimab (p < 0,0001).

COV-2067 - Cohorta de copii și adolescenți (< 18 ani)

În cohorta 2 a acestui studiu, 206 subiecți cu vârsta sub 18 ani, care prezentau cel puțin unul dintre factorii de risc de a dezvolta o formă severă de COVID-19, au fost randomizați pentru a li se administra o perfuzie intravenoasă unică de casirivimab și imdevimab în doză de 1200 mg (sau doză echivalentă cu greutatea corporală; n=129), casirivimab și imdevimab în doză de 2400 mg (sau doză echivalentă cu greutatea corporală; n=75) sau placebo (n=2). În urma analizei interimare pre-specificate la pacienți adulți, brațul placebo a fost eliminat.

Vârsta mediană a fost de 11 ani (cu 50% subiecți cu vârsta sub 12 ani).

Criteriile de evaluare a eficacității au fost descriptive și evaluate la subiecți cu rezultat pozitiv la testul RT-qPCR pentru SARS CoV 2, obținut prin analiza probelor de tip exsudat nazofaringian la randomizare. Nu au existat decese sau spitalizări legate de COVID-19 în cohorta de copii și adolescenți.

RECOVERY

RECOVERY este un studiu clinic în desfășurare, de tip platformă, deschis, controlat, randomizat, multicentric, care evaluează eficacitatea și siguranța unor tratamente potențiale la subiecți spitalizați cu boală COVID-19. RECOVERY a înrolat subiecți spitalizați care nu necesitau oxigenoterapie, terapie cu flux scăzut sau crescut de oxigen, ventilație mecanică non-invazivă sau invazivă și ECMO. În cadrul acestui studiu, 9785 de subiecți din Marea Britanie (UK) au fost randomizați pentru a li se administra 4000 mg de casirivimab și 4000 mg de imdevimab în perfuzie intravenoasă unică plus tratamentul standard (n=4839) sau doar tratamentul standard (n=4946; denumit în continuare tratament standard în monoterapie). Subiecții pot primi între 0 și 4 tratamente în plus față de standardul obișnuit de îngrijire.

Subiecții aveau infecție cu SARS-CoV-2 suspectată clinic sau confirmată de laborator și au fost înrolați în studiu indiferent de suportul respirator necesar. Rezultatele testului serologic inițial au fost

utilizate pentru definirea populațiilor de analiză.

La momentul inițial, vârsta medie a fost de 62 de ani (30% dintre subiecți au avut vârsta de 70 ani sau peste și au fost incluși 11 adolescenți cu vârsta ≥ 12 și < 18 ani) și 63% dintre subiecți erau de sex masculin. Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost bine echilibrate între grupurile de tratament cu asocierea casirivimab și imdevimab și cu tratament standard în monoterapie. Subiecții au fost înrolați în studiu atunci când varianta B.1.1.7 (alfa) a fost varianta dominantă în UK. Din punct de vedere al suportului respirator utilizat, 7% dintre subiecți nu necesitau administrare suplimentară de oxigen, 61% necesitau administrarea de oxigen prin măști simple, 26% necesitau ventilație non-invazivă și 6% ventilație invazivă (inclusiv 17 pacienți pe ECMO). Dintre subiecții seronegativi la momentul inițial, 10% nu necesitau administrare suplimentară de oxigen, 66% necesitau administrarea de oxigen prin măști simple, 21% necesitau ventilație non-invazivă și 2%, ventilație invazivă (inclusiv un subiect pe ECMO). La aproximativ 94% dintre subiecți s-a administrat corticoterapie în cadrul tratamentului standard de bază.

Criteriul principal de evaluare a fost mortalitatea de orice cauză la 28 de zile la toți subiecții randomizați care au fost seronegativi la testul inițial. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9: Rezumatul rezultatelor pentru criteriul principal de evaluare din studiul RECOVERY

	4000 mg de casirivimab și 4000 mg de imdevimab (intravenos) plus tratamentul standard	Tratament standard în monoterapie
	n=1633	n=1520
Mortalitatea de orice cauză la 28 de zile la subiecții seronegativi		
Numărul subiecților cu decese de orice cauză (%)	396 (24%)	452 (30%)
Raportul ratelor de risc (ÎÎ 95%)	0,79 (0,69 – 0,91) (p=0,0009)	

La subiecții seropozitivi, mortalitatea de orice cauză la 28 de zile a fost de 16% (410/2636) în brațul cu casirivimab+imdevimab și de 15% (384/2636) în cel cu tratament standard în monoterapie (raport al ratelor de risc de 1,09 [ÎÎ 95%: 0,94, 1,25]).

La subiecții seronegativi cu vârsta ≥ 80 ani, mortalitatea de orice cauză la 28 de zile a fost de 54,5% (126/231) și de 57,5% (134/233) în brațul cu casirivimab+imdevimab și, respectiv, cu tratament standard în monoterapie (raport al ratelor de risc de 0,97 [ÎÎ 95%: 0,76, 1,25]).

Testarea statistică a criteriului de evaluare secundar nu s-a efectuat ierarhic și, prin urmare, este considerată de natură descriptivă.

Cazurile de externare în viață din spital la 28 de zile, criteriul secundar de evaluare, au fost mai frecvente în rândul populației totale de pacienți seronegativi randomizați la care s-a administrat casirivimab și imdevimab, decât în rândul celor la care s-a administrat doar tratamentul standard în monoterapie (64% comparativ cu 58%; raportul ratelor de risc 1,19 [ÎÎ 95%, 1,09 – 1,31]), durata mediană a spitalizării fiind mai scurtă cu 4 zile (13 zile comparativ cu 17 zile).

În rândul populației totale de pacienți seronegativi randomizați care nu necesitau ventilație mecanică invazivă la momentul inițial, tratamentul cu casirivimab și imdevimab s-a asociat cu un risc mai mic de progresie către necesitatea ventilației mecanice invazive sau deces, criteriul compus secundar de evaluare (31% comparativ cu 37%, raport al ratelor de risc de 0,83 [ÎÎ 95%, 0,75 – 0,92]).

COV-2066

COV-2066 a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat administrarea de casirivimab cu imdevimab în tratamentul subiecților spitalizați cu boală COVID-19 care utilizau dispozitive cu flux scăzut de oxigen (de exemplu, administrat cu ajutorul măștii faciale sau canulei nazale) sau care nu necesitau oxigenoterapie. În acest studiu de fază 2/3, au fost randomizați 1197 subiecți cu rezultat pozitiv la testul RT-qPCR pentru SARS CoV 2 inițial într-un raport de 1:1:1 pentru a li se administra în perfuzie intravenoasă unică 1200 mg de casirivimab și 1200 mg de imdevimab (n=406), 4000 mg de casirivimab și 4000 mg de imdevimab (n=398) sau placebo (n=393), toți subiecții primind fie casirivimab și imdevimab, fie placebo, pe lângă tratamentul standard pentru COVID-19. Dimensiunea totală a eșantionului de pacienți a fost mai mică decât se anticipase din cauza sistării premature a studiului după mai multe luni în care ratele de recrutare au fost scăzute. În general, au fost observate efecte similare la pacienții care nu necesitau oxigenoterapie sau aflați pe dispozitive cu flux de oxigen scăzut, atât la administrarea dozelor de 2400 mg de casirivimab și imdevimab, cât și a dozelor de 8000 mg de casirivimab și imdevimab, ceea ce indică o absență a efectelor corelate cu doza la nivelul acestei populații. Aceste grupuri delimitate în funcție de doză au fost combinate atunci când s-a realizat comparația cu grupul la care s-a administrat placebo în vederea analizei eficacității.

La momentul inițial, vârsta mediană a fost de 62 de ani (44% dintre subiecți având vârsta de 65 de ani sau peste) și 54% dintre subiecți erau de sex masculin, 43% dintre subiecți erau seronegativi, 48% erau seropozitivi și 9% aveau status serologic nedeterminat. Din punct de vedere al suportului respirator utilizat la momentul inițial, 44% dintre subiecți nu necesitau oxigenoterapie și 56% erau pe dispozitive cu flux scăzut de oxigen. Anterior randomizării, aproximativ 33% dintre subiecți au utilizat tratament cu remdesivir și 50% au utilizat corticosteroizi sistemici, ca parte a tratamentului standard de bază. Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost bine echilibrate între grupurile de tratament cu casirivimab și imdevimab și, respectiv, cu placebo.

Criteriul principal de evaluare a eficacității virusologice a fost media ponderată în funcție de timp (*time weighted average*, TWA) a modificării zilnice a încărcăturii virale față valorile inițiale ($\log_{10}$ copii/ml) până în ziua 7, măsurată prin test RT-qPCR pe probe de tip exsudat nazofaringian, la subiecți care erau seronegativi și aveau rezultat pozitiv la testul RT-qPCR pentru SARS-CoV-2 la momentul înrolării. Tratamentul cu asocierea casirivimab și imdevimab în grupul cu doze combinate a generat o reducere semnificativă statistic a mediei LS a încărcăturii virale ($\log_{10}$ copii/ml) comparativ cu placebo (- 0,28 $\log_{10}$ copii/ml/zi pentru casirivimab și imdevimab; p=0,0172).

Principalul criteriu clinic de evaluare a fost proporția subiecților care au decedat sau care au fost trecuți pe ventilație mecanică dintre cei cu rezultat pozitiv la testarea RT-qPCR pentru SARS-CoV-2.

Tratamentul cu casirivimab și imdevimab în grupul cu doze combinate s-a corelat cu o proporție redusă a subiecților cu încărcătură virală mare care au decedat sau au fost trecuți pe ventilație mecanică din ziua 6 până în ziua 29, dar criteriul nu a întrunit semnificația statistică (reducere a riscului relativ [RRR] de 25,5% [Î 95: -16,2%, 52,2%]; p=0,2048).

Tratamentul cu casirivimab și imdevimab în grupul cu doze combinate a generat o RRR de 47,1% (Î 95%: 10,2% - 68,8%) în proporția subiecților seronegativi care au decedat sau au fost trecuți pe ventilație mecanică din ziua 6 până în ziua 29.

Într-o analiză post hoc corespondentă a tuturor subiecților seronegativi randomizați cu vârsta ≥ 80 ani, mortalitatea de orice cauză din ziua 1 până în ziua 29 a fost de 18,1% (19/105 subiecți) și de 30,0% (18/60 subiecți) în brațele cu casirivimab și imdevimab (doze combinate) și, respectiv, placebo (raport al ratelor de risc de 0,60 [Î 95%: 0,34, 1,06]).

Prevenția infecției COVID-19

COV-2069 a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care a comparat tratamentul cu doza de 600 mg casirivimab și 600 mg imdevimab administrată pe cale subcutanată cu placebo, pentru prevenirea infecției COVID-19 la contactii familiari asimptomatici ai persoanelor infectate cu SARS-CoV-2 simptomatice (cazurile de referință). Subiecții nu au fost anterior vaccinați împotriva SARS-CoV-2.

Subiecții au fost randomizați în proporție de 1:1 pentru a li se administra casirivimab și imdevimab sau placebo în interval de 96 de ore de la recoltarea primei probe cu rezultat pozitiv la testul RT-qPCR pentru SARS-CoV-2 de la un caz de referință.

Subiecții randomizați cu rezultat negativ la testul RT-qPCR pentru SARS-CoV-2 la momentul inițial au fost repartizați în Cohorta A, iar cei cu rezultat pozitiv la testul RT-qPCR pentru SARS-CoV-2 au fost repartizați în Cohorta B.

Cohorta A

Populația pentru analiza primară a inclus subiecți cu rezultate RT-qPCR SARS-CoV-2 negative și cu serologie negativă la evaluarea inițială. Subiecții seropozitivi sau cu status serologic nedeterminat/indisponibil la momentul inițial au fost excluși din analiza primară a eficacității. La nivelul populației pentru analiza primară, la momentul inițial, vârsta mediană a fost de 44 de ani (9% dintre subiecți având vârsta de 65 de ani sau peste) și 54% dintre subiecți au fost de sex feminin. Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost bine echilibrate între grupul de tratament cu casirivimab și imdevimab și grupul cu administrare de placebo.

Criteriul principal de evaluare a fost proporția subiecților care au dezvoltat infecție COVID-19 simptomatică și confirmată prin test RT qPCR până în ziua 29. S-a constatat o reducere a riscului semnificativă statistic cu 81% în dezvoltarea COVID-19 la administrarea tratamentului cu casirivimab și imdevimab, comparativ cu placebo. Într-o analiză de sensibilitate care a inclus toți subiecții negativi RT-qPCR la momentul inițial, indiferent de statusul serologic inițial, a existat o reducere a riscului semnificativă statistic cu 82% în dezvoltarea COVID-19 la administrarea tratamentului cu casirivimab și imdevimab, comparativ cu placebo.

Tabelul 10: Analiza primară a rezultatelor obținute în cohorta A a studiului COV-2069

	Casirivimab și imdevimab (doză unică de 1200 mg)	placebo
Populația pentru analiza primară: subiecți seronegativi la momentul inițial	n= 753	n= 752
Riscul de a dezvolta COVID-19		
Până în ziua 29 (criteriu principal de evaluare)		
Reducerea riscului, neajustată (raportul ajustat al probabilităților, valoare p) ¹	81% (0,17; p < 0,0001)	
Număr de persoane cu evenimente	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹ Intervalul de încredere (II) cu valoarea p aferentă se bazează pe raportul probabilităților (grupul de tratament cu casirivimab și imdevimab comparativ cu grupul cu administrare de placebo) calculat cu ajutorul unui model de regresie logistică în care grupul de tratament, grupul de vârstă (vârsta în ani: ≥ 12 până la < 50 și ≥ 50) și regiunea (din SUA vs din afara SUA) au constituit efecte categorice fixe.

Cohorta B

Populația pentru analiza primară a inclus subiecți asimptomatici cu rezultate pozitive la testul RT-qPCR pentru SARS-CoV-2 și cu serologie negativă la evaluarea inițială.

La nivelul populației pentru analiza primară, la momentul inițial, vârsta mediană a fost de 40 de ani (11% dintre subiecți având vârsta de 65 de ani sau peste) și 55% dintre subiecți au fost de sex feminin.

Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost bine echilibrate între grupul de tratament cu casirivimab și imdevimab și grupul cu administrare de placebo.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost proporția subiecților care au dezvoltat infecție COVID-19 confirmată prin test RT qPCR până în ziua 29. A existat o reducere de 31% a riscului de a dezvolta COVID-19 la administrarea tratamentului cu asocierea casirivimab și imdevimab, comparativ cu placebo. În cadrul unei analize de sensibilitate care a inclus toți subiecții cu rezultate pozitive la testul RT-qPCR inițial, indiferent de statusul serologic inițial, s-a constatat o reducere de 35% a riscului de infecție COVID-19 confirmată prin RT-qPCR la administrarea tratamentului cu casirivimab și imdevimab, comparativ cu placebo.

Tabelul 11: Analiza primară a rezultatelor obținute în cohorta B a studiului COV-2069

	Casirivimab și imdevimab (doză unică de 1200 mg)	Placebo
Populația pentru analiza primară: subiecți seronegativi la momentul inițial	n = 100	n = 104
Riscul de a dezvolta COVID-19		
Reducerea totală a riscului până în ziua 29 (criteriu principal de evaluare)		
Reducerea riscului, neajustată (raportul ajustat al probabilităților, valoare p)	31% (0,54; p = 0,0380)	
Număr de persoane cu evenimente	29 (29%)	44 (42,3%)

¹ Intervalul de încredere (II) cu valoarea p aferentă se bazează pe raportul probabilităților (grupul de tratament cu casirivimab și imdevimab, comparativ cu grupul cu administrare de placebo) calculat cu ajutorul unui model de regresie logistică în care grupul de tratament, grupul de vârstă (vârsta în ani: ≥ 12 până la < 50 și ≥ 50) și regiunea (din SUA vs din afara SUA) au constituit efecte categorice fixe.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Atât casirivimab, cât și imdevimab au prezentat FC liniară și proporțională cu doza, la toate dozele administrate intravenos (150 până la 4000 mg din fiecare anticorp monoclonal) sau subcutanat (300 și 600 mg din fiecare anticorp monoclonal) evaluate în studiile clinice.

Valorile medii ale concentrației plasmatice maxime (C_{max}), ariei de sub curba concentrației plasmatice de la momentul 0 până la 28 zile (ASC_{0-28}) și concentrației la 28 de zile după administrare (C_{28}) au fost comparabile după administrarea fie a unei doze unice de 1200 mg (600 mg din fiecare anticorp monoclonal) pe cale intravenoasă (182,7 mg/l, 1754,9 mg x zi/l, 37,9 mg/l, respectiv pentru casirivimab și 181,7 mg/l, 1600,8 mg x zi/l, 27,3 mg/l, respectiv pentru imdevimab), fie a unei doze unice de 1200 mg (600 mg din fiecare anticorp monoclonal) pe cale subcutanată (52,5 mg/l, 1121,7 mg x zi/l, 30,5 mg/l, respectiv pentru casirivimab și 49,2 mg/l, 1016,9 mg x zi/l, 25,9 mg/l, respectiv pentru imdevimab).

În cazul pacienților care necesită administrare suplimentară de oxigen, pentru schema cu administrare intravenoasă în doze de 8000 mg (4000 mg din fiecare anticorp monoclonal), valorile medii ale concentrației plasmatice maxime (C_{max}), ariei de sub curba concentrației plasmatice de la momentul 0 până la 28 zile (ASC_{0-28}) și ale concentrației la 28 de zile după administrare (C_{28}) pentru casirivimab și imdevimab au fost de 1046 mg/l, 9280 mg x zi/l, și, respectiv, 165,2 mg/l pentru casirivimab și de 1132 mg/l, 8789 mg x zi/l și, respectiv, 136,2 mg/l pentru imdevimab, după administrarea unei singure doze pe cale intravenoasă.

Pentru profilaxia preexpunere prin schemele de administrare intravenoasă și subcutanată, constând în administrarea lunară a câte 300 mg de casirivimab și imdevimab după o doză inițială (de încărcare) de 600 mg din fiecare medicament, valorile mediane prezise ale concentrațiilor plasmatice minime de casirivimab și imdevimab la starea de echilibru sunt similare cu cele ale concentrațiilor plasmatice medii observate în ziua 29 în cazul administrării subcutanate a unei doze unice de casirivimab și

imdevimab de 1200 mg (600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab).

Absorbție

Casirivimab și imdevimab administrate intravenos în doză unică se corelează cu valorile maxime ale concentrației plasmatice la sfârșitul perfuziei. Timpul median (interval) până la atingerea concentrației plasmatice maxime estimate de casirivimab și imdevimab (T_{max}) după administrarea subcutanată a unei doze unice a câte 600 mg din fiecare anticorp monoclonal este de 6,7 (interval 3,4 - 13,6) zile și de 6,6 (interval 3,4 - 13,6) zile pentru casirivimab și, respectiv, imdevimab. După administrarea subcutanată a unei doze unice a câte 600 mg din fiecare anticorp monoclonal, casirivimab și imdevimab au prezentat o biodisponibilitate estimată de 71,8% și, respectiv, 71,7%.

Distribuție

Volumul total de distribuție estimat pe baza analizei farmacocinetice populaționale a fost de 7072 l pentru casirivimab și de 7183 l pentru imdevimab.

Metabolizare

Întrucât casirivimab și imdevimab sunt anticorpi monoclonali umani de tip IgG, se așteaptă ca aceștia să fie descompuși în peptide de dimensiuni mici și aminoacizi prin mecanisme catabolice, în același mod ca IgG de tip endogen.

Eliminare

Timpul median de înjumătățire plasmatică prin eliminare (a 5-a, a 95-a percentilă) după administrarea unei doze de 600 mg din fiecare anticorp monoclonal a fost de 29,8 (16,4, 43,1) zile pentru casirivimab și de 26,2 (16,9, 35,6) zile pentru imdevimab. Clearance-urile mediane (a 5-a, a 95-a percentilă) au fost de 0,188 (0,11, 0,30) și de 0,227 (0,15, 0,35), pentru casirivimab și, respectiv, imdevimab.

În cazul pacienților care necesită administrare suplimentară de oxigen, valorile medii (a 5-a, a 95-a percentilă) ale timpului de înjumătățire serică prin eliminare după o doză de câte 4000 mg din fiecare anticorp monoclonal au fost de 21,9 (12,4, 36,9) zile și de 18,8 (11,7, 29,4) zile pentru casirivimab și, respectiv, imdevimab. Clearance-urile mediane (a 5-a, a 95-a percentilă) au fost de 0,303 (0,156, 0,514) și de 0,347 (0,188, 0,566), pentru casirivimab și, respectiv, imdevimab.

Vârșnici

În cadrul analizei FC populaționale, vârsta (18 până la 96 de ani) nu a fost identificată drept covariabilă cu efect semnificativ asupra FC casirivimab și imdevimab.

Insuficiență renală

Nu este de așteptat ca imdevimab și casirivimab să fie eliminați în proporție semnificativă pe cale renală, din cauza greutății lor moleculare (> 69 kDa).

Insuficiență hepatică

Nu se așteaptă ca imdevimab și casirivimab să fie eliminați în proporție semnificativă pe cale hepatică.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica casirivimab și imdevimab după administrarea intravenoasă sau subcutanată a fost studiată la copii și adolescenți, începând de la naștere până la vârsta < 18 ani, la subiecții neinfecțati, la pacienții nespitalizați, infecțati cu SARS-CoV-2 sau cazuri de contact din familie, infecțati cu SARS-CoV-2 și la pacienții spitalizați, infecțati cu SARS-CoV-2, utilizând farmacocinetica populațională. Proprietățile farmacocinetice ale casirivimab și imdevimab la adolescenții și copiii care nu necesită

administrarea suplimentară de oxigen sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12: Proprietățile farmacocinetice ale casirivimab și imdevimab la adolescenți și copii care nu necesită administrarea suplimentară de oxigen.

Parametru	Casirivimab	Imdevimab
Biodisponibilitatea subcutanată (%)	~89	~86
Timpul mediu de înjumătățire serică prin eliminare (zile) (Î 90%)	35,5 (14, 57)	29,1 (16, 42.1)
Clearance-urile mediane (l/zi) (a 5-a, a 95-a percentilă)	0,125 (0,04, 0,23)	0,157 (0,06, 0,28)

Dozele intravenoase în funcție de greutatea corporală recomandate în Tabelul 1 pentru pacienții care nu necesită administrarea suplimentară de oxigen sunt de așteptat să determine la adolescenți și copii expuneri comparabile cu cele de la adulții cărora li se administrează intravenos o doză de 1200 mg de Ronapreve (600 mg casirivimab și 600 mg imdevimab).

Expunerea sistemică preconizată (C_{28} , C_{max} și ASC_{d28}) după administrarea intravenoasă de casirivimab și imdevimab în dozele recomandate la adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 10 kg, care nu necesită administrare de oxigen suplimentar, este prezentată în Tabelul 13.

Tabelul 13: Expunerea sistemică preconizată la administrarea de casirivimab și imdevimab la adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste și cu greutatea corporală ≥ 10 kg, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen.

Populația	Doza i.v. (per mAb)	Măsurători expunere	Casirivimab (media $\pm$ DS)	Imdevimab (media $\pm$ DS)
Adulți ≥ 40 kg	600 mg i.v.	ASC_{d28} (mg*zi/l)	1664,0 $\pm$ 451,2	1518,7 $\pm$ 410,6
		C_{28} (mg/l)	33,8 $\pm$ 12,2	27,5 $\pm$ 10,7
		C_{max} (mg/l)	166,2 $\pm$ 64,9	167,7 $\pm$ 64,5
Copii și adolescenți cu greutatea ≥ 20 și 40 kg	270 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*zi/l)	1657,5 $\pm$ 303,4	1512,5 $\pm$ 271,5
		C_{28} (mg/l)	38,5 $\pm$ 8,2	31,6 $\pm$ 7,6
		C_{max} (mg/l)	151,4 $\pm$ 52,4	151,5 $\pm$ 51,8
Copii și adolescenți cu greutatea ≥ 10 și 20 kg	155 mg i.v.	ASC_{d28} (mg*zi/l)	1502,9 $\pm$ 251,3	1371,7 $\pm$ 224,4
		C_{28} (mg/l)	37,0 $\pm$ 6,7	30,6 $\pm$ 6,3
		C_{max} (mg/l)	133,4 $\pm$ 44,4	132,8 $\pm$ 43,6

ASC_{0-28} = Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, pentru un interval de 28 zile după administrare; C_{28} = Concentrația plasmatică în Ziua 28 după administrarea unei doze unice; C_{max} = Concentrația plasmatică maximă (concentrația plasmatică de vârf) pentru un interval de 28 zile după administrare; i.v. = Intravenos; mAb = anticorp monoclonal; DS = deviația standard.

Farmacocinetica casirivimab și imdevimab la pacienții copii și adolescenți < 18 ani, care necesită administrare suplimentară de oxigen, nu a fost încă stabilită.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost derulate studii privind carcinogenitatea, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere cu imdevimab și casirivimab. Nu este de așteptat ca anticorpii monoclonali precum casirivimab și imdevimab să prezinte potențial genotoxic sau carcinogen. În studiile de reactivitate tisulară încrucișată efectuate cu imdevimab și casirivimab în care s-au utilizat țesuturi prelevate de la

adulți și maimuțe adulte precum și țesuturi fetale umane, nu a fost detectată nicio afinitate de legare.

Într-un studiu de toxicologie efectuat la maimuțe cynomolgus, au fost observate modificări hepatice non-adverse (creșteri minore, temporare ale valorilor AST și ALT).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L- histidină
monoclorhidrat monohidrat de L- histidină
polisorbat 80 (E 433)
sucroză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis: 2 ani

Flacoane multidoză a câte 1332 mg, în ambalaj comun

După perforarea inițială: Dacă nu este utilizat imediat, medicamentul din flacon poate fi păstrat timp de 16 ore la o temperatură a camerei de maximum 25°C sau timp de cel mult 48 de ore la frigider (2°C - 8°C). Păstrarea medicamentului înainte de utilizare peste aceste intervale și în alte condiții este responsabilitatea utilizatorului.

Soluția diluată pentru administrarea intravenoasă

Soluția din flacon trebuie diluată înainte de administrare. Soluția perfuzabilă preparată este destinată utilizării imediate. Stabilitatea chimică și fizică a soluției după diluare a fost demonstrată pentru un interval de 20 de ore la temperatura camerei (până la 25°C) și pentru 72 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C. Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, intervalele și condițiile de păstrare după diluare și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod obișnuit, nu trebuie să depășească 24 ore în condițiile păstrării la temperaturi de 2°C până la 8°C, cu excepția cazurilor în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate. Dacă a fost păstrată la frigider, punga cu soluție perfuzabilă intravenoasă trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute, înainte de administrare.

Păstrarea seringilor pentru administrare subcutanată

Seringile pregătite trebuie utilizate imediat. Stabilitatea chimică și fizică a soluției înainte de utilizare a fost demonstrată pentru un interval de 24 de ore la temperatura camerei (până la 25°C) și pentru 72 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C. Dacă nu este utilizată imediat, intervalele și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod obișnuit, nu trebuie să depășească 24 ore în condițiile păstrării la temperaturi de 2°C până la 8°C, cu excepția cazurilor în care pregătirea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate. Dacă au fost păstrate la frigider, seringile trebuie lăuate să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 10-15 de minute, înainte de administrare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A nu se agita.

A se păstra flacoanele în cutia originală pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ronapreve este furnizat în flacoane din sticlă de tip I transparentă, de 20 ml.

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg soluție perfuzabilă/injectabilă, în flacoane multidoză

Fiecare cutie conține câte 1 flacon din fiecare anticorp.

Ambalaj cu două flacoane de 20 ml din sticlă de tip I transparentă, cu dop din cauciuc butilic, care conține un flacon a 11,1 ml de soluție cu 1332 mg de casirivimab și un flacon a 11,1 ml de soluție cu 1332 mg de imdevimab.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătirea pentru administrarea în perfuzie intravenoasă

Ronapreve trebuie pregătit de un profesionist din domeniul sănătății folosind o tehnică aseptică:

1. Se scot flacoanele de casirivimab și imdevimab de la frigider și se lasă să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 20 de minute înainte de preparare.
 - A nu se expune flacoanele la surse directe de căldură.
 - A nu se agita flacoanele.
2. Se verifică vizual flacoanele de casirivimab și imdevimab înainte de administrare pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare. Dacă sunt observate oricare dintre acestea, flaconul trebuie aruncat și înlocuit cu un nou flacon.
 - Soluția din fiecare flacon trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal.
3. Se procură o pungă preumplută pentru perfuzie intravenoasă (fabricată din policlorură de vinil [PVC] sau poliolefină [PO]), care conține 50 ml, 100 ml, 150 ml sau 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).
4. Utilizând o seringă și un ac, ambele sterile, se extrage volumul adecvat de casirivimab și imdevimab din fiecare flacon corespunzător și se injectează într-o pungă de perfuzie preumplută cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) (vezi punctul 4.2, Tabelele 1, 2 și 3).
5. Se amestecă ușor soluția din pungă prin rotirea pungii. A nu se agita.
6. Ronapreve nu conține conservanți și, prin urmare soluția perfuzabilă diluată trebuie administrată imediat.

Administrarea prin perfuzare intravenoasă

- Se colectează materialele recomandate pentru perfuzie:
 - set de perfuzie din policlorură de vinil (PVC), PVC cu peliculă de polietilenă (PE) sau poliuretan (PU)
 - filtru interior sau adăugat de 0,2 μm până la 5 μm din polietersulfonă, polisulfonă sau poliamidă pentru linia de perfuzie intravenoasă.
- Se atașează setul de perfuzie la punga de perfuzie intravenoasă.
- Se pregătește setul de perfuzie pentru administrare.
- Se administrează întreaga cantitate de soluție perfuzabilă din pungă cu ajutorul unei pompe de

perfuzie sau prin curgere gravitațională printr-o linie intravenoasă care conține un filtru steril, interior sau adăugat, de 0,2 μm până la 5 μm, din polietersulfonă, polisulfonă sau poliamidă pentru administrare intravenoasă.

- Soluția perfuzabilă preparată nu trebuie administrată simultan cu niciun alt medicament. Nu se cunoaște gradul de compatibilitate al soluției injectabile de casirivimab și imdevimab cu soluții și medicamente administrabile intravenos altele decât soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și soluția injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).
- După terminarea perfuziei, se clătește tubulatura cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru a se asigura faptul că s-a administrat doza necesară.
- După efectuarea perfuziei intravenoase, persoanele trebuie monitorizate conform practicii medicale locale.

Pregătirea pentru injectarea subcutanată

Se scoate flaconul/flacoanele de casirivimab și imdevimab de la frigider și se lasă să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 20 de minute înainte de pregătire.

A nu se expune flacoanele la surse directe de căldură.

A nu se agita flacoanele.

Se verifică vizual flaconul/flacoanele de casirivimab și imdevimab înainte de administrare pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare. Dacă sunt observate oricare dintre acestea, flaconul trebuie aruncat și înlocuit cu un nou flacon. Soluția din fiecare flacon trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal.

1. Ronapreve trebuie pregătit prin selectarea numărului adecvat de seringi (vezi pct. 4.2, Tabelul 4). Se procură seringi din polipropilenă de 3 ml sau 5 ml, prevăzute cu conector luer și ace de calibrul 21 pentru transfer.
2. Utilizând o seringă și un ac, ambele sterile, se extrage în fiecare seringă volumul adecvat de casirivimab și imdevimab din fiecare flacon corespunzător (vezi pct. 4.2, Tabelul 4); în total sunt necesare 4 seringi pentru doza totală combinată de 1200 mg și 2 seringi pentru doza totală combinată de 600 mg. Orice cantitate rămasă de medicament se păstrează conform indicațiilor de la punctul 6.3.
3. Se înlocuiește acul de calibrul 21 utilizat pentru transfer cu un ac de calibrul 25 sau 27 pentru injectare subcutanată.
4. Acest medicament nu conține conservanți și, prin urmare, seringile pregătite trebuie utilizate imediat. Dacă nu este posibilă administrarea imediată, seringile pregătite cu soluție de casirivimab și imdevimab trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C timp de maximum 72 de ore și la temperaturi ale camerei de până la 25°C timp de cel mult 24 de ore. Dacă au fost păstrate la frigider, seringile trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 10 - 15 de minute, înainte de administrare.

Administrarea prin injectare subcutanată

- Pentru administrarea dozei de Ronapreve de 1200 mg (600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab), se iau 4 seringi (vezi pct. 4.2, Tabelul 4) și se pregătesc pentru injecțiile subcutanate.
- Pentru administrarea dozei de Ronapreve de 600 mg (300 mg de casirivimab și 300 mg de imdevimab), se iau 2 seringi (vezi punctul 4.2, Tabelul 4) și se pregătesc pentru injecțiile subcutanate.
- Din cauza volumului, se administrează injecțiile subcutanate consecutiv în locuri diferite ale corpului (în partea superioară a coapselor, partea superioară exterioară a brațelor sau în abdomen, cu evitarea unei zone de 5 cm în jurul ombilicului și a regiunii taliei).

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Trebuie respectate cu strictețe punctele următoare referitoare la utilizarea și eliminarea seringilor și altor obiecte medicale ascuțite:

- Acele și seringile nu trebuie reutilizate în nicio circumstanță.
- Toate acele și seringile utilizate trebuie puse într-un recipient pentru obiecte ascuțite (recipient de unică folosință rezistent la perforare).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen,
Germania

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1601/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 12 Noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Statele Unite

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Roche Pharma AG
Emil Barrell Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

● **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

● **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – Administrare unică****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ronapreve 300 mg + 300 mg soluție injectabilă/perfuzabilă
casirivimab/imdevimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Un flacon conține casirivimab 300 mg/2,5 ml (120 mg/ml).
Un flacon conține imdevimab 300 mg/2,5 ml (120 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbit 80, zahăr, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă/perfuzabilă
300 mg/2,5 ml
2 flacoane a câte 2,5 ml

5. MODUL ȘI CĂILE DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare intravenoasă sau subcutanată
Pentru administrarea i.v., casirivimab și imdevimab trebuie administrate împreună
Pentru administrarea s.c., casirivimab și imdevimab trebuie administrate consecutiv
Doar pentru o singură administrare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. Nu agitați flacoanele. A se păstra flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1601/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI DE CASIRIVIMAB – flacon pentru administrare unică

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CĂILE DE ADMINISTRARE

Ronapreve 300 mg + 300 mg soluție injectabilă sau perfuzabilă
casirivimab
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

300 mg/2,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Trebuie administrat în asociere cu imdevimab

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI DE IMDEVIMAB – flacon pentru administrare unică

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CĂILE DE ADMINISTRARE

Ronapreve 300 mg + 300 mg soluție injectabilă sau perfuzabilă
imdevimab
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

300 mg/2,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Trebuie administrat în asociere cu casirivimab

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE - Multidoză****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg soluție injectabilă/perfuzabilă
casirivimab/imdevimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Un flacon conține casirivimab 1332 mg/11,1 ml (120 mg/ml).
Un flacon conține imdevimab 1332 mg/11,1 ml (120 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, Polisorbat 80, sucroză, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă/perfuzabilă
1332 mg/11,1 ml
2 flacoane multidoză a câte 11,1 ml

5. MODUL ȘI CĂILE DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare intravenoasă sau subcutanată
Pentru administrarea i.v., casirivimab și imdevimab trebuie administrate împreună
Pentru administrarea s.c., casirivimab și imdevimab trebuie administrate consecutiv

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. **Nu agitați flacoanele.** A se păstra flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1601/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI DE CASIRIVIMAB – flacon multidoză

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CĂILE DE ADMINISTRARE

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg soluție injectabilă sau perfuzabilă
casirivimab
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1332 mg/11,1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Trebuie administrat în asociere cu imdevimab.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI DE IMDEVIMAB – flacon multidoză

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CĂILE DE ADMINISTRARE

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg soluție injectabilă sau perfuzabilă
imdevimab
i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1332 mg/11,1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Trebuie administrat în asociere cu casirivimab.

B. PROSPECTUL

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

Ronapreve 300 mg + 300 mg soluție injectabilă/perfuzabilă casirivimab și imdevimab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ronapreve și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Ronapreve
3. Cum vi se administrează Ronapreve
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ronapreve
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ronapreve și pentru ce se utilizează

Ce este Ronapreve

Ronapreve este compus din substanțele active „casirivimab” și „imdevimab”. Casirivimab și imdevimab sunt un tip de proteine denumite „anticorpi monoclonali”.

Pentru ce se utilizează Ronapreve

Ronapreve este utilizat pentru tratarea adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 2 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 10 kg cu COVID-19, care nu necesită oxigen pentru tratarea COVID-19 și au risc crescut ca boala lor să evolueze spre o formă severă de COVID-19 conform evaluării medicului lor.

Ronapreve este utilizat pentru tratamentul bolii COVID-19 la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg, care au nevoie de oxigen pentru tratarea bolii COVID-19 și care au rezultat negativ la testul pentru anticorpi (proteine ale sistemului de apărare al organismului) împotriva COVID-19.

Ronapreve este utilizat pentru prevenirea COVID-19 la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg.

Cum acționează Ronapreve

Ronapreve se atașează de o proteină de pe suprafața coronavirusului denumită „proteină spike”. Acest lucru împiedică virusul să intre în celule și să se răspândească de la o celulă la alta.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Ronapreve

Nu trebuie să vi se administreze Ronapreve

- dacă sunteți alergic la casirivimab, imdevimab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă această situație este valabilă în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală cât mai curând posibil.

Atenționări și precauții

- Acest medicament poate determina reacții alergice sau reacții după perfuzare sau injectare. Semnele acestor reacții sunt enumerate la punctul 4. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre aceste semne sau simptome.
- Acest medicament conține 2,5 mg de polisorbitat 80 per fiecare flacon de casirivimab 300 mg/2,5 ml și imdevimab 300 mg/2,5 ml, echivalent cu 1 mg/ml. Polisorbitații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau copilul dumneavoastră are orice fel de alergii cunoscute.

Copii și adolescenți

- Acest medicament nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 2 ani sau cu greutatea mai mică de 10 kg.
- Acest medicament nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 12 ani sau adolescenților cu o greutate mai mică de 40 kg, care necesită oxigen pentru tratarea COVID-19.
- Acest medicament nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 12 ani sau adolescenților cu greutatea sub 40 kg pentru prevenirea COVID-19.

Ronapreve împreună cu alte medicamente

Înainte de a vi se administra Ronapreve, spuneți medicului sau asistentei care vi-l administrează ce alte medicamente luați sau ați luat recent.

După ce vi s-a administrat Ronapreve:

- spuneți medicului, asistentei medicale sau farmacistului că vi s-a administrat acest medicament pentru tratarea sau prevenirea COVID-19
- spuneți medicului, asistentei medicale sau farmacistului că vi s-a administrat acest medicament în cazul în care vi se efectuează un vaccin anti-COVID-19.

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă sunteți gravidă sau este posibil să fiți gravidă.

- Motivul este acela că nu există suficiente informații pentru a fi siguri că acest medicament poate fi utilizat în siguranță în timpul sarcinii.
- Acest medicament va fi administrat numai dacă beneficiile posibile ale tratamentului depășesc riscurile potențiale pentru mamă și făt.

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă alăptați.

- Motivul este acela că nu se cunoaște încă dacă acest medicament trece în laptele matern la om - sau ce efecte ar putea avea asupra sugarului sau producerii de lapte.
- Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă să continuați alăptarea sau să începeți tratamentul cu acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca acest medicament să aibă vreun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule.

3. Cum vi se administrează Ronapreve

Cât de mult vi se administrează?

Doza recomandată pentru tratamentul COVID-19 va depinde de greutatea dumneavoastră și de severitatea bolii dumneavoastră.

Doza recomandată pentru tratamentul COVID-19 la adulții, adolescenții și copiii care nu au nevoie de oxigenoterapie este:

- 155 mg de casirivimab și 155 mg de imdevimab la pacienții cu greutatea cuprinsă între 10 kg și mai puțin de 20 kg.
- 270 mg de casirivimab și 270 mg de imdevimab la pacienții cu greutatea cuprinsă între 20 kg și mai puțin de 40 kg.
- 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab la pacienții cu greutatea de cel puțin 40 kg.

Doza recomandată pentru tratamentul COVID-19 la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și greutatea corporală de cel puțin 40 kg, care au nevoie de oxigenoterapie, este de 4000 mg de casirivimab și 4000 mg de imdevimab.

Doza recomandată pentru prevenirea COVID-19 la adulți și la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg este de 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab.

Doza recomandată pentru prevenirea continuă a COVID-19 la adulți și la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și greutatea corporală de cel puțin 40 kg este de 600 mg de casirivimab și 600 mg ca doză inițială, iar dozele ulterioare sunt de 300 mg de casirivimab și 300 mg de imdevimab, administrate o dată la interval de patru săptămâni.

Cum se administrează acest medicament?

Casirivimab și imdevimab se pot administra împreună într-o singură perfuzie (prin picurare) în venă pe parcursul a 20 minute până la 2 ore. La pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea de cel puțin 40 kg, care nu au nevoie de oxigenoterapie, acest medicament poate fi administrat de asemenea, ca injecții, administrate imediat una după cealaltă, sub piele în locuri separate ale corpului, dacă administrarea unei perfuzii ar întârzia tratamentul. Medicul dumneavoastră sau asistenta vor decide cât timp veți fi monitorizat după ce vi s-a administrat acest medicament. Această măsură este pentru eventualitatea în care aveți reacții adverse.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. În cazul tratamentului cu Ronapreve, au fost raportate reacțiile adverse enumerate în continuare.

Reacții după administrarea perfuziei

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste semne ale unei reacții alergice sau ale unei reacții enumerate mai jos în timpul perfuziei sau după aceasta. Este posibil să fie necesară reducerea vitezei de perfuzare, întreruperea temporară sau oprirea perfuziei și puteți avea nevoie de alte medicamente pentru tratarea simptomelor. Semnele sau simptomele unei reacții alergice sau ale reacțiilor legate de perfuzie pot include:

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- greață (senzație de rău)
- frisoane
- amețeală
- înroșire a feței și gâtului
- mâncărimi
- respirație rapidă anormală
- erupție trecătoare pe piele

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 de persoane.

- reacție alergică severă (anafilaxie)
- reacții alergice
- erupție însoțită de mâncărimi

Alte reacții adverse care au fost raportate (frecvență necunoscută):

- leșin care poate fi însoțit de spasme musculare sau zvâcniri

Reacții după injectarea subcutanată (sub piele)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste semne ale unei reacții după injectare.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- roșeață, vânătăi, umflare, durere sau erupție însoțită de mâncărimi la locul de injectare

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- amețeală
- umflare a ganglionilor limfatici din apropierea locului de injectare

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 de persoane

- mâncărimi

Alte reacții adverse care au fost raportate (frecvență necunoscută):

- leșin care poate fi însoțit de spasme musculare sau zvâcniri

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ronapreve

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Ronapreve va fi păstrat de personalul medical la spital sau la clinică în următoarele condiții:

- **Înainte de utilizare,** flacoanele nedeschise cu soluția concentrată de Ronapreve se păstrează la frigider până în ziua în care sunt necesare. Înainte de diluare, soluția concentrată trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei.
- **Odată diluat,** Ronapreve trebuie utilizat imediat. Dacă este necesar, pungile cu soluție diluată pot fi păstrate la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C timp de maximum 72 de ore și la

temperaturi ale camerei de până la 25°C timp de cel mult 20 de ore. Dacă a fost păstrată la frigider, soluția perfuzabilă trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute, înainte de administrare.

- Seringile pregătite trebuie utilizate imediat. Dacă este necesar, seringile pregătite se păstrează la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C timp de maximum 72 de ore și la temperaturi ale camerei de până la 25°C timp de cel mult 24 de ore. Dacă au fost păstrate la frigider, seringile trebuie lăuate să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 10-15 de minute, înainte de administrare.

Nu utilizați acest medicament dacă prezintă aglomerări de particule sau și-a modificat culoarea.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ronapreve

- Substanțele active sunt casirivimab și imdevimab. Fiecare 6 ml din flaconul pentru o singură utilizare conține fie 300 mg de casirivimab, fie 300 mg de imdevimab.
- Celelalte componente sunt: L-histidină, monoclorhidrat monohidrat de L- histidină, polisorbit 80, sucroză și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Ronapreve și conținutul ambalajului

Ronapreve este o soluție injectabilă/perfuzabilă. Este o soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben pal și este disponibilă în cutii care conțin 2 flacoane per ambalaj, câte un flacon pentru fiecare substanță activă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul:

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 1 279 4500

Danmark

Roche 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

Franța

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Irlanda

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

Ísland

Roche 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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Malta

(vezi Irlanda)

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.

Portugalia

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății. Citiți Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru informații suplimentare

Instrucțiuni destinate profesioniștilor din domeniul sănătății

Ronapreve 300 mg + 300 mg soluție injectabilă/perfuzabilă

Casirivimab și imdevimab trebuie administrate împreună în perfuzie intravenoasă (după diluare) sau consecutiv pentru injectare subcutanată

Casirivimab:

Fiecare flacon de casirivimab pentru o singură utilizare conține 300 mg de casirivimab per 2,5 ml (120 mg/ml), ca o soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben pal.

Imdevimab:

Fiecare flacon de imdevimab pentru o singură utilizare conține 300 mg de imdevimab per 2,5 ml (120 mg/ml), ca o soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben pal.

Rezumatul tratamentului și prevenției

Ronapreve este indicat pentru:

- Tratamentul bolii COVID-19 la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 10 kg, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen pentru COVID-19 și care prezintă risc crescut de progresie la o formă severă de COVID-19.
- Tratamentul bolii COVID-19 la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg, care primesc oxigen suplimentar, care prezintă rezultat negativ la testul de anticorpi anti-SARS-CoV-2.
- Prevenirea bolii COVID-19 la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg.

În funcție de greutatea corporală și de indicația clinică, doza recomandată este de:

- 155 mg de casirivimab și 155 mg de imdevimab, sau
- 270 mg de casirivimab și 270 mg de imdevimab, sau
- 300 mg de casirivimab și 300 mg de imdevimab, sau
- 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab, sau
- 4000 mg de casirivimab și 4000 mg de imdevimab

Pregătirea pentru administrarea în perfuzie intravenoasă

Soluția concentrată de Ronapreve trebuie diluată cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă/perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%), în condiții aseptice. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

1. Scoateți flacoanele de casirivimab și imdevimab de la frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 20 de minute, înainte de preparare. Nu le expuneți la surse directe de căldură. Nu agitați flacoanele
2. Verificați vizual flacoanele de casirivimab și imdevimab înainte de administrare pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare. Dacă sunt observate oricare dintre acestea, flaconul trebuie aruncat și înlocuit cu un nou flacon.
 - Soluția din fiecare flacon trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal.
3. Procurați o pungă preumplută pentru perfuzie intravenoasă (fabricată din policlorură de vinil [PVC] sau poliolefină [PO]) care conține 50 ml, 100 ml, 150 ml sau 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

4. Utilizând o seringă și un ac, ambele sterile, extrageți volumul adecvat de casirivimab și imdevimab din fiecare flacon corespunzător și injectați-l într-o pungă de perfuzie preumplută cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) (vezi Tabelele 1 și 2).
5. Amestecați ușor soluția din pungă, prin rotirea pungii. A nu se agita.
6. Acest medicament nu conține conservanți și, prin urmare, soluția perfuzabilă diluată trebuie administrată imediat.
- Dacă nu este posibilă administrarea imediată, soluția perfuzabilă diluată de casirivimab și imdevimab trebuie păstrată la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C timp de maximum 72 de ore și la temperaturi ale camerei de până la 25°C timp de cel mult 20 de ore. Dacă a fost păstrată la frigider, soluția perfuzabilă trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute înainte de administrare.

Tabelul 1: Instrucțiuni privind diluarea și perfuzia intravenoasă recomandate pentru 155 mg casirivimab și 155 mg imdevimab, 270 mg casirivimab și 270 mg imdevimab, 600 mg casirivimab și 600 mg imdevimab sau 300 mg carivimab și 300 mg imdevimab

Indicație terapeutică	Volumul pungii de perfuzie preumplute cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%)	Doza de Ronapreve	Volumul total pentru 1 doză	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon corespunzător și injectat într-o singură pungă de perfuzie preumplută cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) de 50-250 ml pentru administrarea în asociere	Durata minimă a perfuziei
Tratament (pacienți cu greutatea cuprinsă între 10 kg și mai puțin de 20 kg, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen)	50 ml, 100 ml, 150 ml	155 mg casirivimab și 155 mg imdevimab	2,6 ml	1,3 ml dintr-un flacon de casirivimab 300 mg pentru utilizare unică 1,3 ml dintr-un flacon de imdevimab 300 mg pentru utilizare unică	2 ore
Tratament (pacienți cu greutatea cuprinsă între 20 kg și mai puțin de 40 kg, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen)	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	270 mg casirivimab și 270 mg imdevimab	4,6 ml	2,3 ml în total, dintr-un flacon de casirivimab 300 mg pentru utilizare unică 2,3 ml în total, dintr-un flacon de imdevimab 300 mg pentru utilizare unică	2 ore
Tratament (pacienți cu greutatea de minimum 40 kg și care nu necesită administrare suplimentară de oxigen), profilaxie post-expunere (doză unică), profilaxie pre-expunere (doză inițială)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg casirivimab și 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml din două flacoane de casirivimab 300 mg pentru utilizare unică 2,5 ml din două flacoane de imdevimab 300 mg pentru utilizare unică	20 minute
	250 ml				30 minute
Profilaxie pre-expunere (doze repetate)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg casirivimab și 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml dintr-un flacon de casirivimab 300 mg pentru utilizare unică 2,5 ml dintr-un flacon de imdevimab 300 mg pentru utilizare unică	20 minute
	250 ml				30 minute

Tabelul 2: Instrucțiuni privind diluarea și perfuzia intravenoasă recomandate pentru 4000 mg casirivimab și 4000 mg imdevimab

Indicație terapeutică	Volumul pungii de perfuzie preumplute cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%)	Doza de Ronapreve	Volumul total pentru 1 doză	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon corespunzător și injectat într-o singură pungă de perfuzie preumplută cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) de 50-250 ml pentru administrare în asociere	Durata minimă a perfuziei
Tratament (pacienți care necesită administrare suplimentară de oxigen)	250 ml*	4000 mg casirivimab și 4000 mg imdevimab	66,6 ml	33,3 ml în total de casirivimab din flacoane de 300 mg pentru utilizare unică 33,3 ml în total de imdevimab din flacoane de 300 mg pentru utilizare unică	1 oră

* Extrageți și eliminați 66,6 ml clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%) din punga de perfuzie înainte de adăugarea casirivimab și imdevimab

Administrarea în perfuzie intravenoasă

Ronapreve soluție perfuzabilă trebuie administrat de un cadru medical calificat, utilizându-se tehnica aseptică.

- Adunați materialele recomandate pentru perfuzie:
 - Set de perfuzie din policlorură de vinil (PVC), PVC cu peliculă de polietilenă (PE) sau poliuretan (PU).
 - Filtru interior sau adăugat de 0,2 μm până la 5 μm din polietersulfonă, polisulfonă sau poliamidă pentru linia de perfuzie intravenoasă
- Atașați setul de perfuzie la punga de perfuzie intravenoasă.
- Pregătiți setul de perfuzie pentru administrare.
- Administrați întreaga soluție perfuzabilă din pungă cu ajutorul unei pompe de perfuzie sau prin curgere gravitațională printr-o linie intravenoasă care conține un filtru steril, interior sau adăugat, de 0,2 μm până la 5 μm, din polietersulfonă, polisulfonă sau poliamidă pentru administrare intravenoasă.
- Perfuzia trebuie administrată pe parcursul a 20 minute până la 2 ore. Viteza de perfuzare poate fi redusă, sau perfuzia poate fi întreruptă sau oprită dacă pacientul prezintă semne ale unor evenimente adverse legate de perfuzie sau ale altor reacții adverse.
- Soluția perfuzabilă preparată nu trebuie administrată simultan cu niciun alt medicament. Nu se cunoaște gradul de compatibilitate al soluției injectabile/perfuzabile de casirivimab și imdevimab cu alte soluții și medicamente administrate intravenos, altele decât soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și soluția injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).
- După terminarea perfuziei, clătiți tubulatura cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru a vă asigura că ați administrat doza necesară.

Pregătirea pentru injectarea subcutanată

Scoateți flaconul/flacoanele de casirivimab și imdevimab de la frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 20 de minute înainte de pregătire. Nu le expuneți la surse directe de căldură. Nu agitați flacoanele.

Verificați vizual flaconul/flacoanele de casirivimab și imdevimab înainte de administrare pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare. Dacă sunt observate oricare dintre acestea, flaconul trebuie aruncat și înlocuit cu un nou flacon. Soluția din fiecare flacon trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal.

1. Ronapreve trebuie pregătit prin selectarea numărului adecvat de seringi (vezi Tabelul 3). Procurați seringi din polipropilenă de 3 ml sau 5 ml, prevăzute cu conector luer și ace de calibrul 21 pentru transfer.
2. Utilizând o seringă și un ac, ambele sterile, extrageți volumul adecvat de casirivimab și imdevimab din fiecare flacon corespunzător în fiecare seringă (vezi Tabelul 3); aveți nevoie, în total, de 4 seringi pentru doza totală combinată de 1200 mg și de 2 seringi pentru doza totală combinată de 600 mg. Păstrați orice cantitate rămasă de medicament conform indicațiilor.
3. Înlocuiți acul de calibrul 21 utilizat pentru transfer cu un ac de calibrul 25 sau 27 pentru injectare subcutanată.
4. Acest medicament nu conține conservanți și, prin urmare, seringile pregătite trebuie utilizate imediat. Dacă nu este posibilă administrarea imediată, seringile pregătite cu soluție de casirivimab și imdevimab trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C timp de maximum 72 de ore și la temperaturi ale camerei de până la 25°C timp de cel mult 24 de ore. Dacă au fost păstrate la frigider, seringile trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 10-15 de minute înainte de administrare.

Tabelul 3: Pregătirea a 600 mg casirivimab și 600 mg imdevimab sau 300 mg casirivimab și 300 mg imdevimab pentru injectare subcutanată

Indicație terapeutică	Doza de Ronapreve	Volumul total pentru 1 doză	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon corespunzător pentru pregătirea a 4 seringi
Tratament (pacienți cu vârsta de 12 ani sau peste și greutatea de minimum 40 kg și care nu necesită administrare suplimentară de oxigen), profilaxie post-expunere (doză unică), profilaxie pre-expunere (doză inițială)	600 mg casirivimab și 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml din două flacoane de casirivimab 300 mg pentru utilizare unică 2,5 ml din două flacoane de imdevimab 300 mg pentru utilizare unică
Indicație terapeutică	Doza de Ronapreve	Volumul total pentru 1 doză	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon corespunzător pentru pregătirea a 2 seringi
Profilaxie pre-expunere (doze repetate)	300 mg casirivimab și 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml dintr-un flacon de casirivimab 300 mg pentru utilizare unică 2,5 ml dintr-un flacon de imdevimab 300 mg pentru utilizare unică

Administrarea prin injectare subcutanată

- Pentru administrarea dozei de Ronapreve de 1200 mg (600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab), luați 4 seringi (vezi Tabelul 3) și pregătiți-le pentru injecțiile subcutanate.
- Pentru administrarea dozei de Ronapreve de 600 mg (300 mg de casirivimab și 300 mg de imdevimab), luați 2 seringi (vezi Tabelul 3) și pregătiți-le pentru injecțiile subcutanate.
- Din cauza volumului, injecțiile subcutanate de casirivimab și imdevimab trebuie administrate consecutiv în locuri separate ale corpului (în partea superioară a coapselor, partea superioară exterioară a brațelor sau în abdomen, cu evitarea unei zone de 5 cm în jurul ombilicului și a regiunii taliei).

Monitorizarea și raportarea reacțiilor adverse

- Pacientul trebuie monitorizat pentru apariția reacțiilor adverse pe durata sau după terminarea perfuziei sau injecției, conform practicii medicale uzuale. Viteza de perfuzare poate fi redusă sau perfuzia poate fi întreruptă dacă pacientul prezintă semne ale unor evenimente adverse legate de perfuzie sau ale altor evenimente adverse. Dacă apar semne sau simptome ale unei reacții de hipersensibilitate semnificativă clinic sau de anafilaxie, trebuie întreruptă imediat administrarea, cu instituirea tratamentului farmacologic și/sau măsurilor de susținere adecvat(e).
- De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

Păstrare

- **Înainte de utilizare**, flacoanele de casirivimab și imdevimab trebuie păstrate la frigider la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C până atunci când sunt necesare. A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe flacoane/cutii după literele EXP.
- Concentratele de casirivimab și imdevimab sunt soluții limpezi până la ușor opalescente, incolore până la galben pal.
- **Înainte de diluare**, flacoanele de casirivimab și imdevimab trebuie lăsate să se încălzească la temperatura camerei (până la 25°C).
- **După perforarea inițială a flaconului de 6 ml**, medicamentul trebuie utilizat imediat și orice cantitate de medicament rămasă trebuie aruncată.
- **Odată diluat**, Ronapreve trebuie utilizat imediat. Dacă este necesar, pungile cu soluție diluată pot fi păstrate timp de până la 20 de ore la temperatura camerei (până la 25°C), iar la temperaturi de 2°C până la 8°C, nu mai mult de 72 de ore. Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, intervalele și condițiile de păstrare după diluare și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod obișnuit nu trebuie să depășească 24 ore în condițiile păstrării la temperaturi de 2°C până la 8°C, cu excepția cazurilor în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

Ronapreve 1332 mg + 1 332 mg soluție injectabilă/perfuzabilă casirivimab și imdevimab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ronapreve și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Ronapreve
3. Cum vi se administrează Ronapreve
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ronapreve
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ronapreve și pentru ce se utilizează

Ce este Ronapreve

Ronapreve este compus din substanțele active „casirivimab” și „imdevimab”. Casirivimab și imdevimab sunt un tip de proteine denumite „anticorpi monoclonali”.

Pentru ce se utilizează Ronapreve

Ronapreve este utilizat pentru tratarea adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 2 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 10 kg cu COVID-19, care nu necesită oxigen pentru tratarea COVID-19 și au risc crescut ca boala lor să evolueze spre o formă severă de COVID-19 conform evaluării medicului lor.

Ronapreve este utilizat pentru tratamentul bolii COVID-19 la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg, care au nevoie de oxigen pentru tratarea bolii COVID-19 și care au rezultat negativ la testul pentru anticorpi (proteine ale sistemului de apărare al organismului) împotriva COVID-19.

Ronapreve este utilizat pentru prevenirea COVID-19 la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg.

Cum acționează Ronapreve

Ronapreve se atașează de o proteină de pe suprafața coronavirusului denumită „proteină spike”. Acest lucru împiedică virusul să intre în celule și să se răspândească de la o celulă la alta.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Ronapreve

Nu trebuie să vi se administreze Ronapreve

- dacă sunteți alergic la casirivimab, imdevimab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă această situație este valabilă în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală cât mai curând posibil.

Atenționări și precauții

- Acest medicament poate determina reacții alergice sau reacții după perfuzare sau injectare. Semnele acestor reacții sunt enumerate la punctul 4. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre aceste semne sau simptome.
- Acest medicament conține 11,1 mg de polisorbitat 80 per fiecare flacon de casirivimab 1332 mg/11,1 ml și imdevimab 1332 mg/11,1 ml, echivalent cu 1 mg/ml. Polisorbitații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau copilul dumneavoastră are orice fel de alergii cunoscute.

Copii și adolescenți

- Acest medicament nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 2 ani sau cu greutatea mai mică de 10 kg.
- Acest medicament nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 12 ani sau adolescenților cu o greutate mai mică de 40 kg, care necesită oxigen pentru tratarea COVID-19.
- Acest medicament nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 12 ani sau adolescenților cu greutatea sub 40 kg pentru prevenirea COVID-19.

Ronapreve împreună cu alte medicamente

Înainte de a vi se administra Ronapreve, spuneți medicului sau asistentei care vi-l administrează ce alte medicamente luați sau ați luat recent.

După ce vi s-a administrat Ronapreve:

- spuneți medicului, asistentei medicale sau farmacistului că vi s-a administrat acest medicament pentru tratarea sau prevenirea COVID-19
- spuneți medicului, asistentei medicale sau farmacistului că vi s-a administrat acest medicament în cazul în care vi se efectuează un vaccin anti-COVID-19.

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă sunteți gravidă sau este posibil să fiți gravidă.

- Motivul este acela că nu există suficiente informații pentru a fi siguri că acest medicament poate fi utilizat în siguranță în timpul sarcinii.
- Acest medicament va fi administrat numai dacă beneficiile posibile ale tratamentului depășesc riscurile potențiale pentru mamă și făt.

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă alăptați.

- Motivul este acela că nu se cunoaște încă dacă acest medicament trece în laptele matern la om - sau ce efecte ar putea avea asupra sugarului sau producerii de lapte.
- Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă să continuați alăptarea sau să începeți tratamentul cu acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca acest medicament să aibă vreun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule.

3. Cum vi se administrează Ronapreve

Cât de mult vi se administrează?

Doza recomandată pentru tratamentul COVID-19 va depinde de greutatea dumneavoastră și de severitatea bolii dumneavoastră.

Doza recomandată pentru tratamentul COVID-19 la adulții, adolescenții și copiii care nu au nevoie de oxigenoterapie este:

- 155 mg de casirivimab și 155 mg de imdevimab la pacienții cu greutatea cuprinsă între 10 kg și mai puțin de 20 kg.
- 270 mg de casirivimab și 270 mg de imdevimab la pacienții cu greutatea cuprinsă între 20 kg și mai puțin de 40 kg.
- 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab la pacienții cu greutatea de cel puțin 40 kg.

Doza recomandată pentru tratamentul COVID-19 la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și greutatea corporală de cel puțin 40 kg, care au nevoie de oxigenoterapie, este de 4000 mg de casirivimab și 4000 mg de imdevimab.

Doza recomandată pentru prevenirea COVID-19 la adulți și la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg este de 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab.

Doza recomandată pentru prevenirea continuă a COVID-19 la adulți și la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și greutatea corporală de cel puțin 40 kg este de 600 mg de casirivimab și 600 mg ca doză inițială, iar dozele ulterioare sunt de 300 mg de casirivimab și 300 mg de imdevimab, administrate o dată la interval de patru săptămâni.

Cum se administrează acest medicament?

Casirivimab și imdevimab se pot administra împreună într-o singură perfuzie (prin picurare) în venă pe parcursul a 20 minute până la 2 ore. La pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea de cel puțin 40 kg, care nu au nevoie de oxigenoterapie, acest medicament poate fi administrat de asemenea, ca injecții, administrate imediat una după cealaltă, sub piele în locuri separate ale corpului, dacă administrarea unei perfuzii ar întârzia tratamentul. Medicul dumneavoastră sau asistenta vor decide cât timp veți fi monitorizat după ce vi s-a administrat acest medicament. Această măsură este pentru eventualitatea în care aveți reacții adverse.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. În cazul tratamentului cu Ronapreve, au fost raportate reacțiile adverse enumerate în continuare.

Reacții după administrarea perfuziei

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste semne ale unei reacții alergice sau ale unei reacții enumerate mai jos în timpul perfuziei sau după aceasta. Este posibil să fie necesară reducerea vitezei de perfuzare, întreruperea temporară sau oprirea perfuziei și puteți avea nevoie de alte medicamente pentru tratarea simptomelor. Semnele sau simptomele unei reacții alergice sau ale reacțiilor legate de perfuzie pot include:

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- greață (senzație de rău)
- frisoane
- amețeală
- înroșire a feței și gâtului
- mâncărimi
- respirație rapidă anormală
- erupție trecătoare pe piele

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 de persoane.

- reacție alergică severă (anafilaxie)
- reacții alergice
- erupție însoțită de mâncărimi

Alte reacții adverse care au fost raportate (frecvență necunoscută):

- leșin care poate fi însoțit de spasme musculare sau zvâcniri

Reacții după injectarea subcutanată (sub piele)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste semne ale unei reacții după injectare.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- roșeață, vânătăi, umflare, durere sau erupție însoțită de mâncărimi la locul de injectare

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- amețeală
- umflare a ganglionilor limfatici din apropierea locului de injectare

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 de persoane

- mâncărimi

Alte reacții adverse care au fost raportate (frecvență necunoscută):

- leșin care poate fi însoțit de spasme musculare sau zvâcniri

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ronapreve

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Ronapreve va fi păstrat de personalul medical la spital sau la clinică în următoarele condiții:

- **Înainte de utilizare,** flacoanele nedeschise cu soluția concentrată de Ronapreve se păstrează la frigider până în ziua în care sunt necesare. Înainte de diluare, soluția concentrată trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei.
- **Odată diluat,** Ronapreve trebuie utilizat imediat. Dacă este necesar, pungile cu soluție diluată

pot fi păstrate la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C timp de maximum 72 de ore și la temperaturi ale camerei de până la 25°C timp de cel mult 20 de ore. Dacă a fost păstrată la frigider, soluția perfuzabilă trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute, înainte de administrare.

- Seringile pregătite trebuie utilizate imediat. Dacă este necesar, seringile pregătite se păstrează la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C timp de maximum 72 de ore și la temperaturi ale camerei de până la 25°C timp de cel mult 24 de ore. Dacă au fost păstrate la frigider, seringile trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 10 - 15 minute, înainte de administrare.

Nu utilizați acest medicament dacă prezintă aglomerări de particule sau și-a modificat culoarea.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ronapreve

- Substanțele active sunt casirivimab și imdevimab. Fiecare flacon multidoză de 20 ml conține fie 1332 mg de casirivimab, fie 1332 mg de imdevimab.
- Celelalte componente sunt: L-histidină, monoclorhidrat monohidrat de L- histidină, polisorbit 80, sucroză și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Ronapreve și conținutul ambalajului

Ronapreve este o soluție injectabilă/perfuzabilă. Este o soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben pal și este disponibilă în cutii care conțin 2 flacoane per ambalaj, câte un flacon pentru fiecare substanță activă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul:

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf.: +45 - 36 39 99 99

Malta

(vezi Irlanda)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88.

França

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugalia

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Irlanda

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății. Citiți
Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru informații suplimentare

Instrucțiuni destinate profesioniștilor din domeniul sănătății

Ronapreve 1332 mg + 1 332 mg soluție injectabilă/ perfuzabilă

Casirivimab și imdevimab trebuie administrate împreună în perfuzie intravenoasă (după diluare) sau, consecutiv pentru injectare subcutanată

Casirivimab:

Fiecare flacon multidoză de casirivimab conține 1332 mg de casirivimab per 11,1 ml (120 mg/ml), ca o soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben pal.

Imdevimab:

Fiecare flacon multidoză de imdevimab conține 1332 mg de imdevimab per 11,1 ml (120 mg/ml), ca o soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben pal.

Rezumatul tratamentului și prevenției

Ronapreve este indicat pentru:

- Tratamentul bolii COVID-19 la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 10 kg, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen pentru COVID-19 și care prezintă risc crescut de progresie la o formă severă de COVID-19.
- Tratamentul bolii COVID-19 la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg, care primesc oxigen suplimentar, care prezintă rezultat negativ la testul de anticorpi anti-SARS-CoV-2.
- Prevenirea bolii COVID-19 la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg .

În funcție de greutatea corporală și de indicația clinică, doza recomandată este de:

- 155 mg de casirivimab și 155 mg de imdevimab, sau
- 270 mg de casirivimab și 270 mg de imdevimab, sau
- 300 mg de casirivimab și 300 mg de imdevimab, sau
- 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab, sau
- 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab, sau
- 4000 mg de casirivimab și 4000 mg de imdevimab, sau

Pregătirea pentru administrarea în perfuzie intravenoasă

Soluția concentrată de Ronapreve trebuie diluată cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă/perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%), în condiții aseptice. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

1. Scoateți flacoanele de casirivimab și imdevimab de la frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 20 de minute, înainte de preparare. Nu le expuneți la surse directe de căldură. Nu agitați flacoanele
2. Verificați vizual flacoanele de casirivimab și imdevimab înainte de administrare pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare. Dacă sunt observate oricare dintre acestea, flaconul trebuie aruncat și înlocuit cu un nou flacon.
 - Soluția din fiecare flacon trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal.
3. Procurați o pungă preumplută pentru perfuzie intravenoasă (fabricată din policlorură de vinil [PVC] sau poliolefină [PO]) care conține 50 ml, 100 ml, 150 ml sau 250 ml de soluție

injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

4. Utilizând o seringă și un ac, ambele sterile, extrageți volumul adecvat de casirivimab și imdevimab din fiecare flacon corespunzător și injectați-l într-o pungă de perfuzie preumplută cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) (vezi Tabelele 1 și 2).
5. Amestecați ușor soluția din pungă, prin rotirea pungii. A nu se agita.
6. Acest medicament nu conține conservanți și, prin urmare, soluția perfuzabilă diluată trebuie administrată imediat.
 - Dacă nu este posibilă administrarea imediată, soluția perfuzabilă diluată de casirivimab și imdevimab trebuie păstrată la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C timp de maximum 72 de ore și la temperaturi ale camerei de până la 25°C timp de cel mult 20 de ore. Dacă a fost păstrată la frigider, soluția perfuzabilă trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute înainte de administrare.

Tabelul 1: Instrucțiuni privind diluarea și perfuzia intravenoasă recomandate pentru 155 mg casirivimab și 155 mg imdevimab, 270 mg casirivimab și 270 mg imdevimab, 600 mg casirivimab și 600 mg imdevimab sau 300 mg carivimab și 300 mg imdevimab

Indicație terapeutică	Volumul pungii de perfuzie preumplute cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%)	Doza de Ronapreve	Volumul total pentru 1 doză	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon corespunzător și injectat într-o singură pungă de perfuzie preumplută cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) de 50-250 ml pentru administrare concomitentă	Durata minimă a perfuziei
Tratament (pacienți cu greutatea cuprinsă între 10 kg și mai puțin de 20 kg, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen)	50 ml, 100 ml, 150 ml	155 mg casirivimab și 155 mg imdevimab	2,6 ml	1,3 ml dintr-un flacon multidoză 1332 mg de casirivimab 1,3 ml dintr-un flacon multidoză 1332 mg de imdevimab	2 ore
Tratament (pacienți cu greutatea cuprinsă între 20 kg și mai puțin de 40 kg, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen)	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	270 mg casirivimab și 270 mg imdevimab	4,6 ml	2,3 ml dintr-un flacon multidoză 1332 mg de casirivimab 2,3 ml dintr-un flacon multidoză 1332 mg de imdevimab	2 ore
Tratament (pacienți cu greutatea de minimum 40 kg și care nu necesită administrare suplimentară de oxigen), profilaxie post-expunere (doză unică), profilaxie pre-expunere (doză	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg casirivimab și 600 mg imdevimab	10 ml	5 ml dintr-un flacon multidoză 1332 mg de casirivimab 5 ml dintr-un flacon multidoză 1332 mg de imdevimab	20 minute
	250 ml				30 minute

inițială)					
Profilaxie pre-expunere (doze repetate)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg casirivimab și 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml dintr-un flacon multidoză 1332 mg de casirivimab 2,5 ml dintr-un flacon multidoză 1332 mg de imdevimab	20 minute
	250 ml				30 minute

Tabelul 2: Instrucțiuni privind diluarea și perfuzia intravenoasă recomandate pentru 4000 mg casirivimab și 4000 mg imdevimab

Indicație terapeutică	Volumul pungii de perfuzie preumplute cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%)	Doza de Ronapreve	Volumul total pentru 1 doză	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon corespunzător și injectat într-o singură pungă de perfuzie preumplută cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) de 50-250 ml pentru administrare în asociere	Durata minimă a perfuziei
Tratament (pacienți care necesită administrare suplimentară de oxigen)	250 ml*	4000 mg casirivimab și 4000 mg imdevimab	66,6 ml	11,1 ml din trei flacoane multidoză 1332 mg de casirivimab 11,1 ml din trei flacoane multidoză 1332 mg de imdevimab	1 oră

* Extrageți și eliminați 66,6 ml clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%) din punga de perfuzie înainte de adăugarea casirivimab și imdevimab

Administrarea în perfuzie intravenoasă

Ronapreve soluție perfuzabilă trebuie administrat de un cadru medical calificat, utilizându-se tehnica aseptică.

- Adunați materialele recomandate pentru perfuzie:
 - Set de perfuzie din policlorură de vinil (PVC), PVC cu peliculă de polietilenă (PE) sau poliuretan (PU).
 - Filtru interior sau adăugat de 0,2 μm până la 5 μm din polietersulfonă, polisulfonă sau poliamidă pentru linia de perfuzie intravenoasă
- Atașați setul de perfuzie la punga de perfuzie intravenoasă.
- Pregătiți setul de perfuzie pentru administrare.
- Administrați întreaga soluție perfuzabilă din pungă cu ajutorul unei pompe de perfuzie sau prin curgere gravitațională printr-o linie intravenoasă care conține un filtru steril, interior sau adăugat, de 0,2 μm până la 5 μm, din polietersulfonă, polisulfonă sau poliamidă pentru administrare intravenoasă.
- Perfuzia trebuie administrată pe parcursul a 20 minute până la 2 ore. Viteza de perfuzare poate

fi redusă, sau perfuzia poate fi întreruptă sau oprită dacă pacientul prezintă semne ale unor evenimente adverse legate de perfuzie sau ale altor reacții adverse.

- Soluția perfuzabilă preparată nu trebuie administrată simultan cu niciun alt medicament. Nu se cunoaște gradul de compatibilitate al soluției injectabile/perfuzabile de casirivimab și imdevimab cu alte soluții și medicamente administrate intravenos, altele decât soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și soluția injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).
- După terminarea perfuziei, clătiți tubulatura cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru a vă asigura că ați administrat doza necesară.

Pregătirea pentru injectarea subcutanată

Scoateți flaconul/flacoanele de casirivimab și imdevimab de la frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 20 de minute înainte de pregătire. Nu le expuneți la surse directe de căldură. Nu agitați flacoanele.

Verificați vizual flaconul/flacoanele de casirivimab și imdevimab înainte de administrare pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare. Dacă sunt observate oricare dintre acestea, flaconul trebuie aruncat și înlocuit cu un nou flacon. Soluția din fiecare flacon trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, încoloră până la galben pal.

1. Ronapreve trebuie pregătit prin selectarea numărului adecvat de seringi (vezi Tabelul 3). Procurați seringi din polipropilenă de 3 ml sau 5 ml, prevăzute cu conector luer și ace de calibrul 21 pentru transfer.
2. Utilizând o seringă și un ac, ambele sterile, extrageți volumul adecvat de casirivimab și imdevimab din fiecare flacon corespunzător în fiecare seringă (vezi Tabelul 3); aveți nevoie, în total, de 4 seringi pentru doza totală combinată de 1200 mg și de 2 seringi pentru doza totală combinată de 600 mg. Păstrați orice cantitate rămasă de medicament conform indicațiilor.
3. Înlocuiți acul de calibrul 21 utilizat pentru transfer cu un ac de calibrul 25 sau 27 pentru injectare subcutanată.
4. Acest medicament nu conține conservanți și, prin urmare, seringile pregătite trebuie utilizate imediat. Dacă nu este posibilă administrarea imediată, seringile pregătite cu soluție de casirivimab și imdevimab trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C timp de maximum 72 de ore și la temperaturi ale camerei de până la 25°C timp de cel mult 24 de ore. Dacă au fost păstrate la frigider, seringile trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 10-15 de minute înainte de administrare.

Tabelul 3: Pregătirea a 600 mg casirivimab și 600 mg imdevimab sau 300 mg casirivimab și 300 mg imdevimab pentru injectare subcutanată

Indicație terapeutică	Doza de Ronapreve	Volumul total pentru 1 doză	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon corespunzător pentru pregătirea a 4 seringi
Tratament (pacienți cu vârsta de 12 ani sau peste și greutatea de minimum 40 kg și care nu necesită administrare suplimentară de oxigen), profilaxie post-expunere (doză unică), profilaxie pre-expunere (doză inițială)	600 mg casirivimab și 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml (2x) dintr-un flacon multidoză 1332 mg de casirivimab 2,5 ml (2x) dintr-un flacon multidoză 1332 mg de imdevimab
Indicație terapeutică	Doza de Ronapreve	Volumul total pentru 1 doză	Volumul care trebuie extras din fiecare flacon corespunzător pentru pregătirea a 2 seringi
Profilaxie pre-expunere (doze repetate)	300 mg casirivimab și 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml dintr-un flacon multidoză 1332 mg de casirivimab 2,5 ml dintr-un flacon multidoză 1332 mg de imdevimab

Administrarea prin injectare subcutanată

- Pentru administrarea dozei de Ronapreve de 1200 mg (600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab), luați 4 seringi (vezi Tabelul 3) și pregătiți-le pentru injecțiile subcutanate.
- Pentru administrarea dozei de Ronapreve de 600 mg (300 mg de casirivimab și 300 mg de imdevimab), luați 2 seringi (vezi Tabelul) și pregătiți-le pentru injecțiile subcutanate.
- Din cauza volumului, injecțiile subcutanate de casirivimab și imdevimab trebuie administrate consecutiv în locuri separate ale corpului (în partea superioară a coapselor, partea superioară exterioră a brațelor sau în abdomen, cu evitarea unei zone de 5 cm în jurul ombilicului și a regiunii taliei).

Monitorizarea și raportarea reacțiilor adverse

- Pacientul trebuie monitorizat pentru apariția reacțiilor adverse pe durata sau după terminarea perfuziei sau injecției, conform practicii medicale uzuale. Viteza de perfuzare poate fi redusă sau perfuzia poate fi întreruptă dacă pacientul prezintă semne ale unor evenimente adverse legate de perfuzie sau ale altor evenimente adverse. Dacă apar semne sau simptome ale unei reacții de hipersensibilitate semnificativă clinic sau de anafilaxie, trebuie întreruptă imediat administrarea, cu instituirea tratamentului farmacologic și/sau măsurilor de susținere adecvat(e).
- De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

Păstrare

- **Înainte de utilizare**, flacoanele de casirivimab și imdevimab trebuie păstrate la frigider la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C până atunci când sunt necesare. A nu se utiliza după data

de expirare înscrisă pe flacoane/cutii după literele EXP.

- Concentratele de casirivimab și imdevimab sunt soluții limpezi până la ușor opalescente, incolore până la galben pal.
- **Înainte de diluare**, flacoanele de casirivimab și imdevimab trebuie lăsate să se încălzească la temperatura camerei (până la 25°C).
- **După perforarea inițială a flaconului de 20 ml**, dacă acesta nu este utilizat imediat, medicamentul din flacon poate fi păstrat timp de 16 ore la temperaturi ale camerei de până la 25°C sau timp de 48 ore la frigider (2°C - 8°C). Păstrarea după perforare pe alte intervale de timp și în alte condiții sunt responsabilitatea utilizatorului.
- **Odată diluat**, Ronapreve trebuie utilizat imediat. Dacă este necesar, pungile cu soluție diluată pot fi păstrate timp de până la 20 de ore la temperatura camerei (până la 25°C), iar la temperaturi de 2°C până la 8°C, nu mai mult de 72 de ore. Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, intervalele și condițiile de păstrare după diluare și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod obișnuit nu trebuie să depășească 24 ore în condițiile păstrării la temperaturi de 2°C până la 8°C, cu excepția cazurilor în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.