

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

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 6,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ronapreve este indicat pentru:

- Tratatamentul bolii COVID-19 la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen și care prezintă risc crescut de progresie la o formă severă de COVID-19.
- Prevenirea bolii COVID-19 la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg.

Vezi pct. 4.2, 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

Tratament

Doza la pacienții adulți și la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg este de 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab, administrată într-o singură perfuzie intravenoasă sau prin injectare subcutanată (vezi Tabelul 1). Vezi pct. 4.4 și 5.1. Asocierea de casirivimab cu imdevimab trebuie administrată în decurs de 7 zile de la instalarea simptomelor de COVID-19.

Prevenție

Profilaxie post-expunere

Doza la pacienții adulți și la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de minimum 40 kg este de 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab, administrată într-o singură perfuzie intravenoasă sau prin injectare subcutanată (vezi Tabelele 1 și 2).

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 adulți și la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de minimum 40 kg este de 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab, administrată într-o singură perfuzie intravenoasă sau prin injectare subcutanată (vezi Tabelele 1 și 2). 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).

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 (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 la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Ronapreve este destinat exclusiv administrării pe cale intravenoasă sau subcutanată.

Perfuzia intravenoasă

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

Tabelul 1: Instrucțiuni privind diluarea recomandate pentru Ronapreve (casirivimab și imdevimab) administrat în perfuzie intravenoasă

Indicație terapeutică	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 0,9% sau soluție de glucoză 5% de 50-250 ml pentru administrare în asociere
Tratament, 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
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

Perfuzia trebuie administrată pe parcursul a 20-30 minute. Viteza de perfuzare poate fi redusă, perfuzia poate fi întreruptă sau oprită dacă pacientul prezintă semne ale unor evenimente adverse legate de perfuzie sau alte reacții adverse (vezi pct. 4.4).

Injecția subcutanată

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

Injecțiile 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 2: Pregătirea Ronapreve (casirivimab și 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 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.

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).

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 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.

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 sau inexistente. 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 implicate 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 7116 subiecți (aproximativ 4666 prin administrare intravenoasă și 2450 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 3 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 ($\geq 1/1000$ până la $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $1/1000$), foarte rare ($<1/10\ 000$).

Tabelul 3: Rezumatul reacțiilor adverse identificate în studiile clinice, sub formă de tabel:

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Categoria de frecvență
Administrarea intravenoasă		
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală*	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Eritem facial*	Rare
Tulburări gastro-intestinale	Greață*	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	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 limfatică	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 și urticarie

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

Copii și adolescenți

Administrarea intravenoasă

Nu sunt disponibile date pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani.

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 (de aproximativ 7 ori mai mari decât doza recomandată). Profilul de siguranță pentru doza de 8000 mg administrată intravenos nu a fost substanțial diferit de cel al dozei recomandate.

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

Casirivimab:

Grupa farmacoterapeutică: încă nealocată. Cod ATC: încă nealocat.

Imdevimab:

Grupa farmacoterapeutică: încă nealocată. Cod ATC: încă nealocat.

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 CE₅₀ 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). Casirivimab și imdevimab își mențin activitatea de neutralizare împotriva tuturor variantelor alarmante/de interes prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: 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 (origine britanică/Alfa)	Secvența completă a proteinei S ^a	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e
B.1.351 (origine sud-africană/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.1.427/B.1.429 (origine californiană/Epsilon)	L452R	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e
B.1.526 (originară din New York/Iota) ^f	E484K	nicio modificare ^e	de 25 ori	nicio modificare ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (origine indiană/Kappa)	L452R+E484Q	nicio modificare ^e	de 7 ori	nicio modificare ^e
B.1.617.2/ AY.3 (origine indiană/Delta)	L452R+T478K	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e
AY.1/AY.2 ^g (origine indiană/Delta [K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	nicio modificare ^e	de 9 ori	nicio modificare ^e
B.1.621/B.1.621.1 (origine columbiană/Mu)	R346K, E484K, N501Y	nicio modificare ^e	de 23 ori	nicio modificare ^e
C.37 (origine peruviană/Lambda)	L452Q+F490S	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e

^a A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike. 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. 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. 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 New York prezintă substituția E484K (până în februarie 2021).

^g Denumită frecvent și „Delta plus”

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

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

Vezi Tabelul 5 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 5: Date privind neutralizarea variantelor SARS-CoV-2 originale 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 (origine britanică/alfa)	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a
B.1.351 (origine sud-africană/beta)	nicio modificare ^a	de 5 ori	nicio modificare ^a
P.1 (origine braziliană /Gama)	nicio modificare ^a	de 371 ori	nicio modificare ^a
B.1.617.1 (origine indiană/Kappa)	nicio modificare ^a	de 6 ori	nicio modificare ^a
B.1.617.2 (origine indiană/Delta)	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a

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

Eficacitatea clinică

Tratamentul bolii COVID-19

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.

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 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 cauză până în ziua 29.

Tabelul 6: Rezumatul rezultatelor pentru criteriul principal de evaluare din faza 3 a studiului COV-2067

	1200 mg i.v. n = 1192	Placebo n = 1193	2400 mg i.v. n = 1812	Placebo n = 1790
Pacienți în FASm cu ≥ 1 spitalizare pentru COVID-19 sau deces până în ziua 29				
Reducerea riscului	72,5% (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 ($p < 0,0001$).

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 7: 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 (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.

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 8: 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).

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 a câte 600 mg pentru fiecare anticorp monoclonal 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 este de 7161 l pentru casirivimab și de 7425 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.

Copii și adolescenți

La pacienții adolescenți cu COVID-19 (cu vârsta de 12 ani și peste și cu o greutate corporală de minimum 40 kg incluși în COV-2067) cărora li s-a administrat i.v. o doză unică de 1200 mg, concentrația medie \pm SD la sfârșitul perfuziei și la 28 de zile după administrare a fost de $172 \pm 96,9$ mg/l și $54,3 \pm 17,7$ mg/l pentru casirivimab și de 183 ± 101 mg/l și $45,3 \pm 13,1$ mg/l pentru imdevimab.

La adolescenții neinfecțați cu SARS-CoV-2 (cu vârsta de 12 ani și peste și cu o greutate corporală de minimum 40 kg incluși în COV-2069) cărora li s-a administrat s.c. o doză unică de 1200 mg, concentrația medie \pm SD la 28 de zile după administrare a fost de $44,9 \pm 14,7$ mg/l pentru casirivimab și de $36,5 \pm 13,2$ mg/l pentru imdevimab.

Farmacocinetica casirivimab și imdevimab la pacienții copii < 12 ani nu a fost încă stabilită.

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 greutateii lor moleculare (> 69 kDa).

Insuficiență hepatică

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

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
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 lăsate 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 Ronapreve 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 0,9% sau de soluție injectabilă de glucoză 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 0,9% sau soluție injectabilă de glucoză 5% (vezi punctul 4.2, Tabelul 1).
- 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 Ronapreve 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 0,9% și soluția injectabilă de glucoză 5%.
- După terminarea perfuziei, se clătește tubulatura cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% sau soluție injectabilă de glucoză 5% pentru a se asigura faptul că s-a administrat doza necesară.
- După efectuarea perfuziei intravenoase, persoanele trebuie monitorizate conform practicii medicale locale.

Pregătirea Ronapreve 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 2). 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 2); 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 Ronapreve prin injecție 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 2) 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 2) 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(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1601/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{LL/AAAA}>
<{ZZ/LL/AAAA}>
<{ZZ luna AAAA}>

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://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 120 mg/ml + 120 mg/ml 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

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 6,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ronapreve este indicat pentru:

- Tratatamentul bolii COVID-19 la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen și care prezintă risc crescut de progresie la o formă severă de COVID-19.
- Prevenirea bolii COVID-19 la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg.

Vezi pct. 4.2, 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

Tratament

Doza la pacienții adulți și la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de minimum 40 kg este de 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab, administrată într-o singură perfuzie intravenoasă sau prin injectare subcutanată (vezi Tabelul 1). Vezi pct. 4.4 și 5.1. Asocierea de casirivimab cu imdevimab trebuie administrată în decurs de 7 zile de la instalarea simptomelor de COVID-19.

Prevenție

Profilaxie post-expunere

Doza la pacienții adulți și la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de minimum 40 kg este de 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab, administrată într-o singură perfuzie intravenoasă sau prin injectare subcutanată (vezi Tabelele 1 și 2).

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 adulți și la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de minimum 40 kg este de 600 mg de casirivimab și 600 mg de imdevimab, administrată într-o singură perfuzie intravenoasă sau prin injectare subcutanată (vezi Tabelele 1 și 2). 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).

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 (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 la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Ronapreve este destinat exclusiv administrării pe cale intravenoasă sau subcutanată.

Perfuzia intravenoasă

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

Tabelul 2: Instrucțiuni privind diluarea recomandate pentru Ronapreve (casirivimab și imdevimab) administrat în perfuzie intravenoasă

Indicație terapeutică	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 0,9% sau soluție de glucoză 5% de 50-250 ml pentru administrare în asociere
Tratament, profilaxie post-expunere (doză unică), profilaxie pre-expunere (doză inițială)	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
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

Perfuzia trebuie administrată pe parcursul a 20-30 minute. Viteza de perfuzare poate fi redusă, perfuzia poate fi întreruptă sau oprită dacă pacientul prezintă semne ale unor evenimente adverse legate de perfuzie sau alte reacții adverse (vezi pct. 4.4).

Injecția subcutanată

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

Injecțiile 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 2: Pregătirea Ronapreve (casirivimab și 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 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.

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).

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 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.

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 sau inexistente. 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 7116 subiecți (aproximativ 4666 prin administrare intravenoasă și 2450 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 3 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 ($\geq 1/1000$ până la $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $1/1000$), foarte rare ($<1/10\ 000$).

Tabelul 3: Rezumatul reacțiilor adverse identificate în studiile clinice, sub formă de tabel:

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Categoria de frecvență
Administrarea intravenoasă		
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală*	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Eritem facial*	Rare
Tulburări gastro-intestinale	Greață*	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	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 și urticarie.

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

Copii și adolescenți

Administrarea intravenoasă

Nu sunt disponibile date pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani.

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 (de aproximativ 7 ori mai mari decât doza recomandată). Profilul de siguranță pentru doza de 8000 mg administrată intravenos nu a fost substanțial diferit de cel al dozei recomandate.

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

Casirivimab:

Grupa farmacoterapeutică: încă nealocată. Cod ATC: încă nealocat.

Imdevimab:

Grupa farmacoterapeutică: încă nealocată. Cod ATC: încă nealocat.

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). Casirivimab și imdevimab își mențin activitatea de neutralizare împotriva tuturor variantelor alarmante/de interes prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: 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 (origine britanică/Alfa)	Secvența completă a proteinei S ^a	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e
B.1.351 (origine sud-africană/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.1.427/B.1.429 (origine californiană/Epsilon)	L452R	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e
B.1.526 (originară din New York/Iota) ^f	E484K	nicio modificare ^e	de 25 ori	nicio modificare ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (origine indiană/Kappa)	L452R+E484Q	nicio modificare ^e	de 7 ori	nicio modificare ^e
B.1.617.2/ AY.3 (origine indiană/Delta)	L452R+T478K	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e
AY.1/AY.2 ^g (origine indiană/Delta [K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	nicio modificare ^e	de 9 ori	nicio modificare ^e
B.1.621/B.1.621.1 (origine columbiană/Mu)	R346K, E484K, N501Y	nicio modificare ^e	de 23 ori	nicio modificare ^e
C.37 (origine peruviană/Lambda)	L452Q+F490S	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e	nicio modificare ^e

^a A fost testată o VLP pseudotipată care exprimă varianta completă a proteinei spike. 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. 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. 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 New York prezintă substituția E484K (până în februarie 2021).

^g Denumită frecvent și „Delta plus”

*Variante de interes/alarmante conform definiției Centrelor pentru controlul și prevenirea bolilor (CDC, 2021) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Vezi Tabelul 5 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 5: Date privind neutralizarea variantelor SARS-CoV-2 originale 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 (origine britanică/alfa)	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a
B.1.351 (origine sud-africană/beta)	nicio modificare ^a	de 5 ori	nicio modificare ^a
P.1 (origine braziliană /Gama)	nicio modificare ^a	de 371 ori	nicio modificare ^a
B.1.617.1 (origine indiană/Kappa)	nicio modificare ^a	de 6 ori	nicio modificare ^a
B.1.617.2 (origine indiană/Delta)	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a	nicio modificare ^a

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

Eficacitatea clinică

Tratamentul bolii COVID-19

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 reverstrascriptază [RT-qPCR] care nu au necesitat administrare suplimentară de oxigen.

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 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 (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 6: 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))
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).

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 7: 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 (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.

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 8: 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).

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 a câte 600 mg pentru fiecare anticorp monoclonal 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 este de 7161 l pentru casirivimab și de 7425 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.

Copii și adolescenți

La pacienții adolescenți cu COVID-19 (cu vârsta de 12 ani și peste și cu o greutate corporală de minimum 40 kg incluși în COV-2067) cărora li s-a administrat i.v. o doză unică de 1200 mg, concentrația medie \pm SD la sfârșitul perfuziei și la 28 de zile după administrare a fost de $172 \pm 96,9$ mg/l și $54,3 \pm 17,7$ mg/l pentru casirivimab și de 183 ± 101 mg/l și $45,3 \pm 13,1$ mg/l pentru imdevimab.

La adolescenții neinfecțați cu SARS-CoV-2 (cu vârsta de 12 ani și peste și cu o greutate corporală de minimum 40 kg incluși în COV-2069) cărora li s-a administrat s.c. o doză unică de 1200 mg, concentrația medie \pm SD la 28 de zile după administrare a fost de $44,9 \pm 14,7$ mg/l pentru casirivimab și de $36,5 \pm 13,2$ mg/l pentru imdevimab.

Farmacocinetica casirivimab și imdevimab la pacienții copii < 12 ani nu a fost încă stabilită.

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.

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
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 lăsate 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 120 mg/ml + 120 mg/ml 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 Ronapreve 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 0,9% sau de soluție injectabilă de glucoză 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 0,9% sau soluție injectabilă de glucoză 5% (vezi punctul 4.2, Tabelul 1).
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 Ronapreve 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 0,9% și soluția injectabilă de glucoză 5%.
- După terminarea perfuziei, se clătește tubulatura cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% sau soluție injectabilă de glucoză 5% pentru a se asigura faptul că s-a administrat doza necesară.
- După efectuarea perfuziei intravenoase, persoanele trebuie monitorizate conform practicii medicale locale.

Pregătirea Ronapreve 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 2). 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 2); 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 Ronapreve prin injecție 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 2) 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 2) 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(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1601/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{LL/AAAA}>
<{ZZ/LL/AAAA}>
<{ZZ luna AAAA}>

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