ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ronapreve 300 mg + 300 mg soluzione iniettabile o per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcini monouso da 300 mg in un'unica confezione

Ogni flaconcino di casirivimab contiene 300 mg di casirivimab in 2,5 mL (120 mg/mL).

Ogni flaconcino di imdevimab contiene 300 mg di imdevimab in 2,5 mL (120 mg/mL).

Casirivimab e imdevimab sono due anticorpi monoclonali IgG1 umani ricombinanti, prodotti mediante tecnologia del DNA ricombinante in una linea cellulare di ovaio di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Eccipienti con effetti noti

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.
Soluzione da limpida a leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro, con un pH di 6,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ronapreve è indicato per:
- il trattamento di COVID-19 negli adulti e negli adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19.
- il trattamento di COVID-19 negli adulti e negli adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, sottoposti a ossigenoterapia supplementare, che sono risultati negativi al test anticorpale per SARS-CoV-2.
- la profilassi di COVID-19 in pazienti adulti e in adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg.

L'uso di Ronapreve deve tenere conto delle informazioni sull'attività di Ronapreve contro le varianti di preoccupazione. Vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione deve avvenire in condizioni che rendano possibile la gestione delle reazioni da ipersensibilità severe, come l'anafilassi. Il monitoraggio dei pazienti dopo la somministrazione deve essere effettuato in base alla pratica clinica locale.

Posologia

Trattamento
Il dosaggio in pazienti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare è di 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab somministrati insieme in un'unica infusione endovenosa o tramite iniezione sottocutanea (vedere Tabella 1 e 3). Vedere paragrafi 4.4 e 5.1. Solo per questi pazienti, la somministrazione di casirivimab e imdevimab deve essere effettuata entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19.

Il dosaggio in pazienti che richiedono ossigenoterapia supplementare (compresi dispositivi per ossigenoterapia a basso flusso e ad alto flusso, ventilazione meccanica, o ossigenazione extracorporea a membrana ECMO) è di 4 000 mg di casirivimab e 4 000 mg di imdevimab somministrati come una singola infusione endovenosa (vedere Tabella 2 del RCP di Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL). Vedere paragrafo 5.1.

Profilassi

Profilassi post-esposizione

Il dosaggio in pazienti adulti e in pazienti adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, è di 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab somministrati in un'unica infusione endovenosa oppure mediante iniezione sottocutanea (vedere Tabelle 1 e 3).
La somministrazione di casirivimab e imdevimab deve essere effettuata il prima possibile dopo un contatto con un caso di COVID-19.

Profilassi pre-esposizione

La dose iniziale in pazienti adulti e in pazienti adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, è 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab somministrati in un'unica infusione endovenosa oppure mediante iniezione sottocutanea (vedere Tabelle 1 e 3). La somministrazione delle dosi successive da 300 mg di casirivimab e 300 mg di imdevimab in un'unica infusione endovenosa o mediante iniezione sottocutanea può essere effettuata ogni 4 settimane fino a quando la profilassi non risulterà più necessaria. Non esistono dati sulla somministrazione a dosi ripetute oltre le 24 settimane (6 dosi).

Dose dimenticata
In caso di profilassi pre-esposizione con dosi ripetute, se una dose di Ronapreve viene dimenticata, deve essere somministrata non appena possibile. Successivamente, il programma di somministrazione deve essere aggiustato in modo da mantenere un intervallo appropriato tra le dosi.

Popolazioni particolari

Anziani
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di casirivimab e imdevimab nei bambini al di sotto dei 12 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ronapreve è solo per uso endovenoso o sottocutaneo.

Infusione endovenosa
Per ii dettagliate sulla preparazione e sulla somministrazione di Ronapreve, vedere paragrafo 6.6.

Tabella 1: **Istruzioni per la diluizione ed infusione endovenosa raccomandate per casirivimab 600 mg e imdevimab 600 mg o casirivimab 300 mg e imdevimab 300 mg**

Indicazione	**Dimensione della sacca preriempita per infusione da cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) di o destrosio 50 mg/mL (5%)**	**Dose di Ronapreve**	**Volume totale per 1 dose**	**Volume da prelevare da ogni rispettivo flaconcino e da iniettare in un'unica sacca preriempita per infusione da 50-250 mL, contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%), per la somministrazione concomitante**	**Tempo minimo di infusione**
Trattamento (pazienti non sottoposti a ossigenoterapia supplementare), profilassi post-esposizione (dose singola), profilassi pre-esposizione (dose iniziale)	50 mL, 100 mL, 150 mL	600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab	10 mL	2,5 mL da due flaconcini monouso da 300 mg di casirivimab 2,5 mL da due flaconcini monouso da 300 mg di imdevimab	20 minuti
	250 mL				30 minuti
Profilassi pre-esposizione (dosi ripetute)	50 mL, 100 mL, 150 mL	300 mg di casirivimab e 300 mg di imdevimab	5 mL	2,5 mL da un flaconcino monouso da 300 mg di casirivimab 2,5 mL da un flaconcino monouso da 300 mg di imdevimab	20 minuti
	250 mL				30 minuti

Tabella 2: Istruzioni per la diluizione ed infusione endovenosa raccomandate per casirivimab 4 000 mg e imdevimab 4 000 mg

Indicazione	Dimensione della sacca preriempita per infusione da cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%)	Dose di Ronapreve	Volume totale per 1 dose	Volume da prelevare da ogni rispettivo flaconcino e da iniettare in un'unica sacca preriempita per infusione da 250 mL, contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%), per la somministrazione concomitante	Tempo minimo di infusione
Trattamento (pazienti sottoposti a ossigenoterapia supplementare)	250 mL*	4 000 mg di casirivimab e 4 000 mg di imdevimab	66,6 mL	33,3 mL totali da flaconcini monouso di 300 mg di casirivimab 33,3 mL totali da flaconcini monouso da 300 mg di imdevimab Consultare anche RCP di Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL	60 minuti

* Prelevare ed eliminare 66,6 mL di cloruro di sodio 9 mg/ mL (0,9%) o destrosio 50 mg/ mL (5%) dalla sacca di infusione prima di aggiungere casirivimab e imdevimab

La velocità di infusione può essere rallentata oppure l'infusione può essere sospesa o interrotta definitivamente se il paziente sviluppa qualsiasi segno di eventi correlati all'infusione o altre reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

Iniezione sottocutanea
Per istruzioni dettagliate sulla preparazione e sulla somministrazione di Ronapreve, vedere paragrafo 6.6.

Le iniezioni sottocutanee di casirivimab e imdevimab devono essere somministrate consecutivamente in sedi corporee distinte (nella regione superiore delle cosce, nella parte superiore esterna delle braccia o nell'addome, evitando i 5 cm intorno all'ombelico e il girovita).

Tabella 3: Preparazione di 600 mg casirivimab e 600 mg imdevimab o 300 mg di casirivimab e 300 mg imdevimab per iniezione sottocutanea

Indicazione	**Dose di Ronapreve**	**Volume totale per 1 dose**	**Volume da prelevare da ogni rispettivo flaconcino per preparare 4 siringhe**
Trattamento (pazienti non sottoposti a ossigenoterapia supplementare), profilassi post-esposizione (dose singola), profilassi pre-esposizione (dose iniziale)	600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab	10 mL	2,5 mL da due flaconcini monouso da 300 mg di casirivimab 2,5 mL da due flaconcini monouso da 300 mg di imdevimab
Indicazione	**Dose di Ronapreve**	**Volume totale per 1 dose**	**Volume da prelevare da ogni rispettivo flaconcino per preparare 2 siringhe**
Profilassi pre-esposizione (dosi ripetute)	300 mg di casirivimab e 300 mg di imdevimab	5 mL	2,5 mL da un flaconcino monouso da 300 mg di casirivimab 2,5 mL da un flaconcino monouso da 300 mg di imdevimab

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Attività contro le varianti di SARS-CoV-2

Le decisioni relative all'uso di Ronapreve per il trattamento o la profilassi devono tenere conto delle caratteristiche note dei virus SARS-CoV-2 circolanti, comprese le differenze regionali o geografiche e le informazioni disponibili sui modelli di suscettibilità a Ronapreve. Vedere paragrafo 5.1.

Quando si seleziona la terapia antivirale, se sono disponibili test molecolari o dati di sequenziamento, questi devono essere utilizzati per escludere varianti di SARS-CoV-2 che hanno dimostrato di avere una ridotta suscettibilità a Ronapreve.

Somministrazione sottocutanea per il trattamento di COVID-19

L'efficacia clinica di Ronapreve quando somministrato per via sottocutanea per il trattamento di COVID-19 non è stata valutata negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1). La farmacocinetica di casirivimab e imdevimab nelle prime 48 ore dopo la somministrazione sottocutanea di 600 mg di ciascun anticorpo monoclonale indica concentrazioni sieriche inferiori rispetto alla somministrazione endovenosa della stessa dose. Non è noto se le differenze nell'esposizione sistemica iniziale determinino differenze nell'efficacia clinica.

Si raccomanda di utilizzare la via di somministrazione sottocutanea solo se la somministrazione endovenosa non sia fattibile e comporti un ritardo nel trattamento.

Reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi

Con la somministrazione di casirivimab e imdevimab sono state riportate reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi (vedere paragrafo 4.8). Se dovessero insorgere segni o sintomi di una reazione di ipersensibilità clinicamente significativa o di anafilassi, interrompere immediatamente la somministrazione e iniziare un'appropriata terapia farmacologica e/o di supporto.

Casi di sincope convulsiva sono stati osservati in seguito alla somministrazione endovenosa e sottocutanea (vedere paragrafo 4.8). La sincope convulsiva deve essere differenziata dalle crisi convulsive e gestita come indicato clinicamente.

Reazioni correlate all'infusione

Con la somministrazione endovenosa di casirivimab e imdevimab sono state osservate reazioni correlate all'infusione (*Infusion-Related Reaction*, IRR).

Le IRR riscontrate nell'ambito degli studi clinici condotti sono risultate per la maggior parte di severità moderata e sono state generalmente osservate durante l'infusione o nelle 24 ore successive. I segni e sintomi frequentemente segnalati in relazione a queste reazioni hanno incluso nausea, brividi, capogiro (o sincope), eruzione cutanea, orticaria, prurito, tachipnea e rossore. Le IRR possono tuttavia presentarsi come eventi severi o potenzialmente letali e possono includere altri segni e sintomi.

In caso di insorgenza di una IRR, la velocità di infusione può essere rallentata oppure l'infusione può essere sospesa o interrotta definitivamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione farmacologica. Casirivimab e imdevimab sono anticorpi monoclonali che non vengono escreti per via renale né metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450; pertanto interazioni con farmaci concomitanti che siano escreti per via renale o che siano substrati, induttori o inibitori degli enzimi del citocromo P450 sono improbabili.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di casirivimab e imdevimab in donne in gravidanza sono limitati. I dati relativi alle donne in gravidanza esposte a casirivimab e imdevimab derivanti da studi clinici, coorte basata su registri, e dalla sorveglianza post-marketing comprendenti un totale di 364 donne gravide esposte, non hanno identificato effetti avversi associati all'uso di casirivimab e imdevimab sulla gravidanza o sulla salute del feto in via di sviluppo. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva sui modelli animali. È noto che gli anticorpi IgG1 (immunoglobuline G1) umani attraversano la barriera placentare. Non è noto se il trasferimento potenziale di casirivimab e imdevimab rappresenti un beneficio o un rischio per il feto in via di sviluppo. Tuttavia, data l'azione di casirivimab e imdevimab

mirata direttamente alla proteina spike del virus SARS-CoV-2 e in considerazione dell'assenza di reattività crociata con tessuti riproduttivi o fetali nell'ambito degli studi di reattività crociata tissutale, non si prevedono effetti negativi sul feto in via di sviluppo. Ronapreve deve essere utilizzato durante la gravidanza soltanto se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per la madre e il feto, prendendo in considerazione tutti i fattori di salute associati. Se una donna inizia una gravidanza durante il trattamento con Ronapreve, deve essere informata che i potenziali rischi per il feto non sono noti.

Allattamento

Benché non sia noto se casirivimab e imdevimab siano escreti nel latte materno umano, le IgG materne vi sono notoriamente trasferite durante i primi giorni dopo la nascita. Data l'azione di casirivimab e imdevimab mirata direttamente alla proteina spike del virus SARS-CoV-2 e in considerazione del basso assorbimento sistemico dopo assunzione orale di anticorpi, la somministrazione di Ronapreve durante l'allattamento può essere valutata laddove clinicamente indicata.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ronapreve non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Complessivamente, 8 596 soggetti (6 173 mediante somministrazione endovenosa e 2 423 mediante somministrazione sottocutanea) sono stati trattati con l'associazione casirivimab e imdevimab nell'ambito degli studi clinici.

Le reazioni avverse al farmaco segnalate con maggiore frequenza riguardano reazioni di ipersensibilità che includono reazioni correlate all'infusione (IRR) e reazioni nel sito di iniezione (*Injection Site Reaction*, ISR).

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 4 vengono elencate le reazioni avverse suddivise in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. La frequenza viene definita come molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, <1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), rara (≥ 1/10 000, < 1/1.000), molto rara (< 1/10 000).

Tabella 4: Tabella delle reazioni avverse identificate negli studi clinici e post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	**Reazione avversa**	**Categoria di frequenza**
Somministrazione endovenosa		
Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi	Rara
	Ipersensibilità	Rara
Patologie del sistema nervoso	Capogiro * Sincope convulsiva	Non comune Non nota
Patologie vascolari	Rossore*	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tachipnea*	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea*	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito*	Non comune
	Eruzione cutanea*	Non comune
	Orticaria*	Rara
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Brividi*	Non comune
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Reazioni correlate all'infusione	Non comune
Somministrazione sottocutanea		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfoadenopatia	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito[1]*	Rara
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione[1]	Comune

[1] Le ISR comprendono eritema, prurito, ecchimosi, edema, dolore, dolorabilità, orticaria e sincope convulsiva

* In alcuni casi i sintomi delle IRR e delle ISR sono stati riportati come ADR individuali.

Popolazione pediatrica

Somministrazione endovenosa
Nello studio RECOVERY, 4 adolescenti di età ≥ 12 anni e < 18 anni hanno ricevuto un trattamento con casirivimab e imdevimab. Il profilo di sicurezza osservato in questa popolazione limitata era simile a quello dei pazienti adulti.

Somministrazione sottocutanea
Nello studio COV-2069 sono stati trattati con l'associazione casirivimab e imdevimab 66 adolescenti di età ≥ 12 anni e < 18 anni. Il profilo di sicurezza osservato è risultato simile a quello rilevato nei pazienti adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Nell'ambito degli studi clinici sono state somministrate dosi fino un massimo di 4 000 mg di casirivimab e 4 000 mg di imdevimab. Non sono disponibili dati relativi a dosi maggiori.

Non esiste alcun antidoto specifico noto per il sovradosaggio di casirivimab e imdevimab. Il trattamento del sovradosaggio deve consistere in misure di supporto generali, incluso il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sieri e immunoglobuline immuni, anticorpi monoclonali antivirali.
Codice ATC: J06BD07

Meccanismo d'azione

Casirivimab (IgG1κ) e imdevimab (IgG1λ) sono due anticorpi monoclonali umani ricombinanti, non modificati nelle regioni Fc. Casirivimab e imdevimab si legano a epitopi non sovrapposti nel dominio di legame del recettore (RBD) della proteina spike del virus SARS-CoV-2, impedendo così l'interazione tra RBD e il suo recettore umano ACE2 (enzima di conversione dell'angiotensina 2) e bloccando conseguentemente l'entrata del virus nelle cellule.

Attività antivirale *in vitro*

In un saggio di neutralizzazione del virus SARS-CoV-2 in cellule Vero E6, casirivimab, imdevimab e l'associazione dei due anticorpi monoclonali hanno neutralizzato il virus SARS-CoV-2 (isolato USA-WA1/2020) con valori EC_{50} rispettivamente pari a 37,4 pM (0,006 µg/mL), 42,1 pM (0,006 µg/mL) e 31,0 pM (0,005 µg/mL).

Resistenza

Esiste un possibile rischio di insuccesso del trattamento dovuto all'emergere di varianti virali resistenti all'associazione casirivimab e imdevimab.

L'attività di neutralizzazione del solo casirivimab, del solo imdevimab e dell'associazione dei due anticorpi monoclonali è stata valutata rispetto alle diverse varianti della proteina spike, tra cui le varianti di interesse/preoccupazione (*Variant of Interest*, VOI/*Variant of Concern*, VOC), le varianti identificate negli studi *in vitro* sulle mutazioni e le varianti genetiche disponibili nel database pubblico internazionale GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data), principale fonte di informazioni sulla sequenza del genoma di SARS-CoV-2. L'attività di neutralizzazione di casirivimab e imdevimab contro le VOC/VOI è riportata nella Tabella 5.

Tabella 5: Dati di neutralizzazione sulle particelle simil-virali (VLP) pseudotipizzate per la sequenza completa o le principali sostituzioni della proteina spike di SARS-CoV-2 di preoccupazione/interesse nelle VOC/VOI* con casirivimab e imdevimab da soli o in associazione

***Lineage* con sostituzioni della proteina spike**	**Principali sostituzioni valutate**	**Suscettibilità ridotta all'associazione casirivimab + imdevimab**	**Suscettibilità ridotta al solo casirivimab**	**Suscettibilità ridotta al solo imdevimab**
B.1.1.7 (con origine nel Regno Unito/Alpha)	Proteina spike completa[a]	Nessuna variazione[e]	Nessuna variazione[e]	Nessuna variazione[e]
B.1.351 (con origine in Sudafrica/Beta)	Proteina spike completa[b]	Nessuna variazione[e]	45 volte	Nessuna variazione[e]
P.1 (con origine in Brasile/Gamma)	Proteina spike completa[c]	Nessuna variazione[e]	418 volte	Nessuna variazione[e]
B.1.427/B.1.429 (con origine in California/Epsilon)	L452R	Nessuna variazione[e]	Nessuna variazione[e]	Nessuna variazione[e]
B.1.526 (con origine nella città di New York/Iota)[f]	E484K	Nessuna variazione[e]	25 volte	Nessuna variazione[e]
B.1.617.1/B.1.617.3 (con origine in India/Kappa)	L452R+E484Q	Nessuna variazione[e]	7 volte	Nessuna variazione[e]
B.1.617.2/AY.3 (con origine in India/Delta)	L452R+T478K	Nessuna variazione[e]	Nessuna variazione[e]	Nessuna variazione[e]
AY.1/AY.2[g] (con origine in India/Delta [+K417N])	K417N+L452R+ T478K[d]	Nessuna variazione[e]	9 volte	Nessuna variazione[e]
B.1.621/B.1.621.1 (con origine in Colombia/Mu)	R346K, E484K, N501Y	Nessuna variazione[e]	23 volte	Nessuna variazione[e]
C.37 (con origine in Perù/Lambda)	L452Q+F490S	Nessuna variazione[e]	Nessuna variazione[e]	Nessuna variazione[e]
B.1.1.529/BA.1 (Omicron)	Proteina spike completa[h]	>1013 volte	>1732 volte	>754 volte

[a] Testata VLP pseudotipizzata esprimente l'intera proteina spike della variante. Nella variante sono riscontrate le seguenti alterazioni rispetto alla proteina spike *wild-type*: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.
[b] Testata VLP pseudotipizzata esprimente l'intera proteina spike della variante. Nella variante sono riscontrate le seguenti alterazioni rispetto alla proteina spike *wild-type*: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.
[c] Testata VLP pseudotipizzata esprimente l'intera proteina spike della variante. Nella variante sono riscontrate le seguenti alterazioni rispetto alla proteina spike *wild-type*: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.
[d] Per AY.1: testata VLP pseudotipizzata esprimente l'intera proteina spike della variante. Nella variante sono state riscontrate le seguenti alterazioni rispetto alla proteina spike *wild-type*: T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.
[e] Nessuna variazione: riduzione della suscettibilità ≤ 5 volte.
[f] Non tutti gli isolati del *lineage* New York portano la sostituzione E484K (a febbraio 2021).
[g] Nota comunemente come "Delta Plus".
[h] Testata VLP pseudotipizzata esprimente l'intera proteina spike della variante. Nella variante sono riscontrate le seguenti alterazioni rispetto alla proteina spike *wild-type*: 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.
*Varianti di preoccupazione/interesse (*Variant of Interest*, VOI/*Variant of Concern*, VOC) come definite dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021) {https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.htmL}

Per un elenco esaustivo delle VOC/VOI autentiche di SARS-CoV-2, valutate per la suscettibilità a casirivimab e imdevimab da soli e in associazione, si rimanda alla Tabella 6.

Tabella 6: Dati di neutralizzazione sulle varianti autentiche di preoccupazione/ interesse di SARS-CoV-2 con casirivimab e imdevimab da soli o in associazione

***Lineage* con sostituzione della proteina spike**	**Suscettibilità ridotta all'associazione casirivimab + imdevimab**	**Suscettibilità ridotta al solo casirivimab**	**Suscettibilità ridotta al solo imdevimab**
B.1.1.7 (con origine nel Regno Unito/Alpha)	Nessuna variazione[a]	Nessuna variazione[a]	Nessuna variazione[a]
B.1.351 (con origine in Sudafrica/Beta)	Nessuna variazione[a]	5 volte	Nessuna variazione[a]
P.1 (con origine in Brasile/Gamma)	Nessuna variazione[a]	371 volte	Nessuna variazione[a]
B.1.617.1 (con origine in India/Kappa)	Nessuna variazione[a]	6 volte	Nessuna variazione[a]
B.1.617.2 (con origine in India/Delta)	Nessuna variazione[a]	Nessuna variazione[a]	Nessuna variazione[a]

[a] Nessuna variazione: riduzione della suscettibilità ≤ 5 volte.

Efficacia clinica

Trattamento di COVID-19

COV-2067

Lo studio clinico COV-2067, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo ha valutato casirivimab e imdevimab per il trattamento di pazienti affetti da COVID-19 (sintomatica con rilevamento del virus SARS-CoV-2 mediante reazione a catena della polimerasi quantitativa a trascrizione inversa [RT-qPCR]) che non necessitavano di ossigenoterapia supplementare ed erano a maggior rischio di progredire verso la forma severa della malattia.

Nella Coorte 1 della fase III di questo studio i pazienti non vaccinati in precedenza contro il virus SARS-CoV-2 sono stati randomizzati, entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi, a ricevere una singola infusione endovenosa da 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab (n = 1347), da 1 200 mg di casirivimab e 1 200 mg di imdevimab (n = 236) oppure a ricevere il placebo (n = 2009).

I pazienti inclusi nella Coorte 1 della fase III presentavano almeno uno dei fattori di rischio per lo sviluppo di forme severe di COVID-19 elencati nel protocollo (nei fattori di rischio rientravano età > 50 anni, obesità definita come BMI ≥ 30 kg/m2, cardiovasculopatia tra cui ipertensione, pneumopatia cronica tra cui asma, diabete mellito di tipo 1 e 2, nefropatia cronica incluso stato di dialisi, epatopatia cronica, gravidanza e stato di immunosoppressione).
L'età mediana era di 50 anni (con il 13,1% dei soggetti di età pari o superiore a 65 anni) e il 51,4% dei pazienti era di sesso femminile. Al basale i dati demografici e le caratteristiche della malattia erano ben bilanciati tra i gruppi di trattamento con l'associazione casirivimab più imdevimab e con placebo.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con ≥ 1 ricoveri ospedalieri correlati a COVID-19 o decesso per qualsiasi causa fino al giorno 29.

Tabella 7: Sintesi dei risultati della fase III relativi all'endpoint primario dello studio COV-2067

	1 200 mg e.v.	**Placebo**	**2 400 mg e.v.**	**Placebo**
	n = 1 192	n = 1 193	n = 1 812	n = 1 790
Pazienti in mFAS con ≥ 1 ricoveri ospedalieri correlati a COVID-19 o decesso fino al giorno 29				
Riduzione del rischio	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Numero di pazienti con eventi	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS (*modified Full Analysis Set*): serie di analisi completa modificata che ha incluso i pazienti con risultato positivo per SARS-CoV-2 alla RT-qPCR da campione rinofaringeo alla randomizzazione e con almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di forme severe di COVID-19.

Il tempo mediano alla risoluzione dei sintomi, registrato in un diario giornaliero dei sintomi specificamente previsto dalla sperimentazione clinica, si è ridotto da 13 giorni con il placebo a 10 giorni con entrambe le posologie dell'associazione casirivimab più imdevimab (p < 0,0001).

RECOVERY

Il RECOVERY è uno studio in corso, multi-centrico, randomizzato, controllato e di piattaforma in aperto, che valuta l'efficacia e la sicurezza dei potenziali trattamenti in soggetti ricoverati con COVID-19. Lo studio RECOVERY ha reclutato soggetti ricoverati in ospedale, non sottoposti a ossigenoterapia, sottoposti a ossigenoterapia a basso o alto flusso, a ventilazione non invasiva o invasiva ed ECMO. In questo studio, 9 785 soggetti nel Regno Unito (UK) sono stati randomizzati ad una singola infusione endovenosa di 4 000 mg di casirivimab e 4 000 mg di imdevimab, in aggiunta alla cura standard (n = 4 839) o alla sola cura standard (n = 4 946; qui di seguito indicato come sola cura standard). I soggetti potevano ricevere tra 0 e 4 trattamenti in aggiunta alla cura standard.

I soggetti avevano un'infezione sospetta o confermata in laboratorio da SARS-CoV-2 e sono stati arruolati indipendentemente dal supporto respiratorio richiesto. I risultati dei test sierologici al basale sono stati utilizzati per definire le popolazioni di analisi.

Al basale, l'età media era di 62 anni (il 30% aveva un'età pari o superiore a 70 anni; erano inclusi anche 11 adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni) e il 63% dei soggetti era di sesso maschile. Dati demografici al basale e caratteristiche della malattia sono stati ben bilanciati tra i gruppi di trattamento con casirivimab e imdevimab, e con la sola cura standard. I soggetti sono stati arruolati nello studio quando la variante B.1.1.7 (alfa) era la variante dominante nel Regno Unito. Per quanto concerne il supporto respiratorio, il 7% dei soggetti non era sottoposto a ossigenoterapia supplementare, il 61% riceveva ossigeno semplice, il 26% era sottoposto a ventilazione non invasiva e il 6% era sottoposto a ventilazione invasiva (inclusi 17 soggetti con ECMO). Nei soggetti sieronegativi al basale, il 10% non aveva ricevuto ossigenoterapia supplementare al basale, il 66% riceveva ossigeno semplice, il 21% era sottoposto a ventilazione non invasiva e il 2% era sottoposto a ventilazione invasiva (compreso un soggetto con ECMO). Circa il 94% di tutti i soggetti randomizzati ha ricevuto corticosteroidi nell'ambito della cura standard di base.

L'endpoint primario era la mortalità da tutte le cause a 28 giorni, in tutti i soggetti randomizzati che erano sieronegativi al basale. I risultati sono presentati nella Tabella 8.

Tabella 8: Riassunto dei risultati dell'endpoint primario dello studio RECOVERY

	4 000 mg di casirivimab and 4 000 mg di imdevimab (per via endovenosa) in aggiunta alla cura standard	**Sola cura standard**
	n=1 633	n=1 520
Mortalità da tutte le cause a 28 giorni, nei soggetti sieronegativi		
Numero di soggetti con mortalità da tutte le cause (%)	396 (24%)	452 (30%)
Rapporto tra tassi (IC al 95%)	0,79 (0,69; – 0,91) (p=0,0009)	

Nei soggetti sieropositivi, la mortalità per tutte le cause a 28 giorni è stata del 16% (410/2 636) nel braccio casirivimab+imdevimab e del 15% (384/2 636) nel braccio di sola cura standard (*rapporto tra tassi* 1,09 [IC 95%: 0,94; 1,25]).

Nei soggetti sieronegativi di 80 anni, la mortalità per tutte le cause a 28 giorni è stata del 54,5% (126/231) e del 57,5% (134/233) rispettivamente nel braccio casirivimab+imdevimab e nel braccio di sola cura standard (*rapporto tra tassi* 0,97 [IC 95%: 0,76;1,25]).

Il test statistico dell'endpoint secondario è stato effettuato al di fuori della gerarchia ed è pertanto considerato descrittivo.

L'endpoint secondario relativo alla dimissione ospedaliera del paziente, ancora in vita, entro 28 giorni è stato più frequente nella popolazione sieronegativa randomizzata trattata con casirivimab e imdevimab rispetto alla sola cura standard (64% vs. 58%; *rapporto tra tassi* 1,19 [IC al 95%: 1,09; 1,31]), con una durata mediana della degenza ospedaliera inferiore di 4 giorni (13 giorni vs. 17 giorni).

Tra la popolazione sieronegativa randomizzata non sottoposta a ventilazione meccanica invasiva al basale, il trattamento con casirivimab e imdevimab è stato associato a un rischio inferiore di progressione verso l'endpoint composito di ventilazione meccanica invasiva o morte (31% vs. 37%, *rapporto di rischio* 0,83, [IC al 95%: 0,75; 0,92]).

COV-2066

COV-2066 è stato uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che valutava casirivimab e imdevimab per il trattamento di soggetti ospedalizzati con COVID-19 sottoposti a ossigenoterapia a basso flusso (ad es. tramite maschera facciale o cannula nasale) o non sottoposti a ossigenoterapia supplementare. In questo studio di fase 2/3, 1 197 soggetti hanno avuto un risultato RT-qPCR positivo per SARS-CoV-2 al basale e sono stati randomizzati 1:1:1 ad una singola infusione endovenosa di 1 200 mg di casirivimab e 1 200 mg di imdevimab (n = 406), 4 000 mg di casirivimab e 4 000 mg di imdevimab (n = 398), o placebo (n=393). Tutti i soggetti ricevevano casirivimab e imdevimab o placebo in aggiunta alla cura standard per COVID-19. La dimensione complessiva del campione è stata inferiore al previsto a causa della chiusura anticipata dello studio dopo diversi mesi caratterizzati da un basso tasso di reclutamento. Nel complesso, effetti simili sono stati osservati in pazienti non sottoposti a ossigenoterapia supplementare o sottoposti a ossigeno a basso flusso a cui erano stati somministrati casirivimab e imdevimab 2 400 mg, e casirivimab e imdevimab 8 000 mg. Ciò ha indicato l'assenza di un effetto dose in questa popolazione. Questi gruppi di dosaggio sono stati combinati nel confronto con il gruppo del placebo per l'analisi dell'efficacia.

Al basale, l'età mediana era di 62 anni (il 44% dei soggetti aveva un'età pari o superiore a 65 anni), e il 54% dei soggetti era di sesso maschile, il 43% dei soggetti era sieronegativo, il 48% sieropositivo e il 9% aveva uno stato sierologico sconosciuto. Per quanto concerne il supporto respiratorio al basale, il 44% dei soggetti non era sottoposto a ossigenoterapia supplementare, mentre il 56% riceveva ossigenoterapia a basso flusso tramite dispositivi. Prima della randomizzazione, circa il 33% dei soggetti aveva ricevuto remdesivir e il 50% aveva ricevuto corticosteroidi sistemici nell'ambito della

cura standard di base. I dati demografici al basale e le caratteristiche della malattia erano ben bilanciati tra i gruppi di trattamento casirivimab e imdevimab e placebo.
L'endpoint dell'efficacia virologica primaria era il cambiamento giornaliero della media ponderata per il tempo (TWA) nella carica virale (log_{10} copie/mL) dal basale al giorno 7, misurata da RT-qPCR in campioni di tampone nasofaringeo, in soggetti che erano sieronegativi e avevano un risultato RT-qPCR positivo per SARS CoV-2 al basale. Il trattamento con casirivimab e imdevimab per il gruppo di dosi combinate ha portato una riduzione statisticamente significativa della carica virale media LS (log_{10} copie/ mL) rispetto al placebo (-0,28 log_{10} copie/ mL/ giorno per casirivimab e imdevimab; p = 0,0172).

L'endpoint clinico primario era la percentuale di soggetti morti o sottoposti a ventilazione meccanica tra i soggetti che avevano avuto un risultato RT-qPCR positivo per SARS CoV 2.

Il trattamento con casirivimab e imdevimab nel gruppo di dosi combinate ha portato ad una percentuale ridotta di soggetti con un alta carica virale, morti o sottoposti a ventilazione meccanica dal giorno 6 al giorno 29, ma l'endpoint non ha raggiunto rilevanza statistica (riduzione del rischio relativo [RRR] 25,5% [IC 95%: -16,2%; 52,2%]; p=0,2048).

Il trattamento con casirivimab e imdevimab nel gruppo di dosi combinate ha portato ad una RRR del 47,1% (IC 95%: 10,2%; 68,8%) nella percentuale di soggetti sieronegativi che sono morti o sono stati sottoposti a ventilazione meccanica dal giorno 6 al giorno 29.

In un'analisi a posteriori su tutti i soggetti sieronegativi randomizzati a partire dagli 80 anni di età, la mortalità per tutte le cause dal giorno 1 al giorno 29 è stata del 18,1% (19/105 soggetti) e del 30,0% (18/60 soggetti) rispettivamente nei bracci casirivimab+imdevimab (dosi combinate) e placebo, (*rapporto tra tassi* 0,60 [IC 95%: 0,34; 1,06]).

Profilassi di COVID-19

Lo studio COV-2069 randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo ha valutato la somministrazione sottocutanea di 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab rispetto al placebo per la profilassi di COVID-19 in soggetti asintomatici che hanno avuto dei contatti con familiari con infezione sintomatica da SARS-CoV-2 (casi indice). I soggetti non erano stati precedentemente sottoposti a vaccinazione anti-SARS-CoV-2.

I soggetti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere l'associazione casirivimab e imdevimab o il placebo nelle 96 ore successive alla raccolta del primo campione del caso indice con risultato positivo al test diagnostico per SARS-CoV-2 (RT-qPCR).

I soggetti randomizzati con risultato negativo per SARS-CoV-2 alla RT-qPCR al basale sono stati assegnati alla Coorte A, mentre quelli con risultato positivo per SARS-CoV-2 alla RT-qPCR sono stati assegnati alla Coorte B.

Coorte A
La popolazione oggetto dell'analisi primaria ha compreso soggetti con risultato negativo per SARS-CoV-2 alla RT-qPCR e sieronegatività al basale. I soggetti sieropositivi o che presentavano una sierologia indeterminata/mancante sono stati esclusi dall'analisi primaria di efficacia.

Per quanto riguarda la popolazione basale oggetto dell'analisi primaria, l'età mediana era pari a 44 anni (con il 9% dei soggetti di età pari o superiore a 65 anni) e il 54% dei soggetti era di sesso femminile. Al basale i dati demografici e le caratteristiche della malattia erano ben bilanciati tra i gruppi di trattamento con l'associazione casirivimab più imdevimab e con placebo.

L'endpoint primario era la percentuale di soggetti con sviluppo di una forma sintomatica di COVID-19 confermata mediante RT-qPCR fino al giorno 29. Rispetto al placebo, con il trattamento di associazione casirivimab più imdevimab è stata osservata una riduzione statisticamente significativa pari all'81% del rischio di sviluppare COVID-19 sintomatica. In un'analisi di sensibilità comprensiva

di tutti i soggetti che al basale, indipendentemente dallo stato sierologico, presentavano un risultato negativo alla RT-qPCR, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa pari all'82% del rischio di sviluppare COVID-19 sintomatica con il trattamento di associazione casirivimab più imdevimab rispetto al placebo.

Tabella 9: Analisi primaria dello studio COV-2069 (Coorte A)

	Associazione casirivimab più imdevimab (dose singola da 1 200 mg)	**Placebo**
Popolazione oggetto dell'analisi primaria: sieronegativa al basale	n = 753	n = 752
Rischio di sviluppare COVID-19		
Fino al giorno 29 (endpoint primario)		
Riduzione del rischio in forma non aggiustata (*Odds ratio* aggiustato, valore di p)[1]	81% (0,17; p < 0,0001)	
Numero di soggetti con eventi	11 (1,5%)	59 (7,8%)

1. L'intervallo di confidenza (IC) con rispettivo valore di p si basa sull'*odds ratio* (gruppo casirivimab e imdevimab *versus* gruppo placebo) utilizzando un modello di regressione logistica in cui gruppo di trattamento, fascia di età (età in anni: da ≥12 a <50 e ≥50) e area geografica (USA *versus* paesi extra USA) rappresentano gli effetti categoriali fissi.

Coorte B
La popolazione oggetto dell'analisi primaria ha compreso soggetti asintomatici con risultato positivo per SARS-CoV-2 alla RT-qPCR e sieronegatività al basale.

Per quanto riguarda la popolazione basale oggetto dell'analisi primaria, l'età mediana era pari a 40 anni (con l'11% dei soggetti di età pari o superiore a 65 anni) e il 55% dei soggetti era di sesso femminile. Al basale i dati demografici e le caratteristiche della malattia erano ben bilanciati tra i gruppi di trattamento con casirivimab più imdevimab e con placebo.

L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di soggetti con sviluppo di COVID-19 confermata mediante RT-qPCR fino al giorno 29. Rispetto al placebo, con il trattamento di associazione casirivimab più imdevimab è stata osservata una riduzione del 31% del rischio di sviluppare COVID-19. In un'analisi di sensibilità che ha compreso tutti i soggetti con risultato positivo alla RT-qPCR al basale, indipendentemente dallo stato sierologico basale, è emersa una riduzione del 35% del rischio di sviluppare COVID-19 confermata mediante PT-qPCR con il trattamento di associazione casirivimab più imdevimab rispetto al placebo.

Tabella 10: Analisi primaria dello studio COV-2069 (Coorte B)

	Associazione casirivimab più imdevimab (dose singola da 1 200 mg)	**Placebo**
Popolazione oggetto dell'analisi primaria: sieronegativa al basale	n = 100	n = 104
Rischio di sviluppare COVID-19		
Riduzione complessiva del rischio fino al giorno 29 (endpoint primario)		
Riduzione del rischio in forma non aggiustata (*Odds ratio* aggiustato, valore di p)[1]	31% (0,54; p = 0,0380)	
Numero di soggetti con eventi	29 (29%)	44 (42,3%)

1. L'intervallo di confidenza (IC) con rispettivo valore di p si basa sull'*odds ratio* (gruppo casirivimab e imdevimab *versus* gruppo placebo) utilizzando un modello di regressione logistica in cui gruppo di trattamento, fascia di età (età in anni: da ≥12 a <50 e ≥50) e area geografica (USA *versus* paesi extra USA) rappresentano gli effetti categoriali fissi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In tutti gli intervalli di dose per via endovenosa (da 150 a 4000 mg per ciascun anticorpo monoclonale) e di dose per via sottocutanea (300 e 600 mg per ciascun anticorpo monoclonale) valutati nell'ambito degli studi clinici, casirivimab e imdevimab hanno entrambi mostrato una farmacocinetica (PK) lineare e proporzionale alla dose.

La concentrazione massima (C_{max}) media, l'area sottesa alla curva concentrazione sierica-tempo dal giorno 0 al giorno 28 (AUC_{0-28}) e la concentrazione sierica 28 giorni dopo la somministrazione (C_{28}) relative a casirivimab e imdevimab sono risultate sovrapponibili dopo una dose singola per via endovenosa da 1 200 mg (600 mg di ciascun anticorpo monoclonale; rispettivamente 182,7 mg/L, 1754,9 mg.die/L e 37,9 mg/L per casirivimab, e rispettivamente 181,7 mg/L, 1600,8 mg.die/L e 27,3 mg/L per imdevimab) o una dose singola sottocutanea da 1 200 mg (600 mg di ciascun anticorpo monoclonale; rispettivamente 52,5 mg/L, 1121,7 mg.die/L e 30,5 mg/L per casirivimab, e rispettivamente 49,2 mg/L, 1016,9 mg.die/L e 25,9 mg/L per imdevimab).

Per il regime endovenoso di 8 000 mg (4 000 mg di ciascun anticorpo monoclonale) in pazienti che necessitano di ossigenoterapia supplementare, la concentrazione media di picco (C_{max}), l'area sotto la curva da 0 a 28 giorni (AUC_{0-28}) e la concentrazione a 28 giorni dopo la somministrazione (C_{28}) per casirivimab e imdevimab erano rispettivamente di 1 046 mg/L, 9280 mg.die/L, 165,2 mg/L per casirivimab, e rispettivamente di 1 132 mg/L, 8789 mg.die/L, 136,2 mg/L per imdevimab, dopo una singola dose endovenosa.

Per quanto riguarda la profilassi pre-esposizione con regimi endovenosi e sottocutanei con somministrazione mensile di casirivimab e imdevimab alla dose di 300 mg ciascuno che seguono una dose iniziale (di carico) da 600 mg per ciascuno dei due anticorpi monoclonali, le mediane delle concentrazioni sieriche minime allo stato stazionario attese per casirivimab e imdevimab sono simili alle concentrazioni sieriche medie osservate il giorno 29 per una dose singola per via sottocutanea da 1 200 mg dei due anticorpi monoclonali in associazione (600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab).

<u>Assorbimento</u>

La somministrazione di casirivimab e imdevimab in una dose singola per via endovenosa determina concentrazioni sieriche di picco al termine dell'infusione. Il tempo mediano (*range*) al raggiungimento della concentrazione massima sierica (T_{max}) di casirivimab e imdevimab dopo la somministrazione di una dose singola per via sottocutanea da 600 mg di ciascuno dei due anticorpi monoclonali è stimato in 6,7 (*range*: 3,4 - 13,6) giorni per casirivimab e in 6,6 (*range*: 3,4 - 13,6) giorni per imdevimab.

Dopo la somministrazione di una dose singola per via sottocutanea da 600 mg di ciascuno dei due anticorpi monoclonali, casirivimab e imdevimab presentavano una biodisponibilità stimata rispettivamente del 71,8% e del 71,7%.

Distribuzione

Il volume totale di distribuzione stimato mediante un'analisi farmacocinetica di popolazione è stato di 7,072 L per casirivimab e di 7,183 L per imdevimab.

Biotrasformazione

In quanto anticorpi monoclonali umani di isotipo IgG1, casirivimab e imdevimab dovrebbero essere degradati in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso le vie cataboliche allo stesso modo delle IgG endogene.

Eliminazione

Dopo la somministrazione di una dose da 600 mg di ciascuno dei due anticorpi monoclonali l'emivita di eliminazione sierica è risultata in media (5º, 95º percentile) di 29,8 (16,4; 43,1) giorni per casirivimab e di 26,2 (16,9; 35,6) giorni per imdevimab. I valori di clearance media (5º, 95º percentile) erano di 0,188 (0,11; 0,30) e 0,227 (0,15; 0,35) rispettivamente per casirivimab e imdevimab.

Nei pazienti che richiedono ossigenoterapia supplementare, l'emivita di eliminazione sierica (5 º, 95 º percentile) dopo una dose di 4 000 mg di ciascun anticorpo monoclonale era di 21,9 (12,4, 36,9) giorni e 18,8 (11,7, 29,4) giorni, rispettivamente per casirivimab e imdevimab. I valori di clearance media (5º, 95º percentile) erano di 0,303 (0,156; 0,514) e 0,347 (0,188; 0,566), rispettivamente per casirivimab e imdevimab.

Popolazione pediatrica
Per i pazienti adolescenti con COVID-19 (di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg nello studio COV-2067) trattati con una singola dose per via endovenosa da 1 200 mg, la concentrazione media ± DS al termine dell'infusione e 28 giorni dopo la somministrazione era pari a 172 ± 96,9 mg/L e 54,3 ± 17,7 mg/L per casirivimab, e a 183 ± 101 mg/L e 45,3 ± 13,1 mg/L per imdevimab.

Per i soggetti adolescenti senza infezione da SARS-CoV-2 (di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg nello studio COV-2069) trattati con una singola dose per via sottocutanea da 1 200 mg, la concentrazione media ± DS 28 giorni dopo la somministrazione era pari a 44,9 ± 14,7 mg/L per casirivimab e a 36,5 ± 13,2 mg/L per imdevimab.

La farmacocinetica di casirivimab e imdevimab nei bambini di età < 12 anni non è stata ancora stabilita.

La farmacocinetica di casirivimab e imdevimab nei bambini di età < 18 anni che richiedono ossigenoterapia supplementare non è stata ancora stabilita.

Anziani
Nell'analisi farmacocinetica di popolazione l'età (da 18 a 96 anni) non è stata riconosciuta come una covariata significativa in grado di influenzare la farmacocinetica di casirivimab o di imdevimab.

Compromissione renale
Dato il loro peso molecolare (> 69 kDa) non si prevede che casirivimab e imdevimab subiscano un'eliminazione renale significativa.

Compromissione epatica
Non si prevede che casirivimab e imdevimab subiscano un'eliminazione epatica significativa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità, genotossicità e tossicità riproduttiva con casirivimab e imdevimab. Non si prevede che anticorpi quali casirivimab e imdevimab mostrino un potenziale genotossico o cancerogeno. Negli studi di reattività crociata tissutale condotti con casirivimab e imdevimab su tessuti adulti umani e di scimmia e tessuti fetali umani, non è stato rilevato alcun legame.

In uno studio di tossicologia condotto sulle scimmie *cynomolgus* sono stati osservati risultati considerati non avversi a livello epatico (aumenti trascurabili e transitori dei livelli di AST e ALT).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina monocloridrato monoidrato
Polisorbato 80
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro: 2 anni.

<u>Flaconcini monouso da 300 mg in un'unica confezione</u>

Dopo la perforazione iniziale: il medicinale deve essere usato immediatamente eil prodotto inutilizzato deve essere smaltito.

<u>Soluzione diluita per la somministrazione endovenosa</u>

La soluzione contenuta nel flaconcino deve essere diluita prima della somministrazione. La soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 20 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C) oppure per 72 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Da un punto di vista microbiologico la soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità diretta dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate. Se la sacca per infusione endovenosa viene refrigerata, riportarla a temperatura ambiente attendendo circa 30 minuti prima della somministrazione.

<u>Conservazione delle siringhe per la somministrazione sottocutanea</u>

Le siringhe preparate devono essere somministrate immediatamente. La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C) oppure per 72 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Se le siringhe non vengono utilizzate immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità diretta

dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la preparazione non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate. Se le siringhe vengono refrigerate, riportarle a temperatura ambiente attendendo circa 10-15 minuti prima della somministrazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
Non congelare.
Non agitare.
Conservare i flaconcini nella confezione originale per proteggerli dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ronapreve è fornito in flaconcini di vetro trasparente di tipo 1 da 6 mL.

Ronapreve 300 mg + 300 mg soluzione iniettabile o per infusione, flaconcino monouso

Ogni scatola contiene 1 flaconcino di ciascuno dei due anticorpi monoclonali.
Confezione di due flaconcini da 6 mL in vetro trasparente di tipo 1 con tappo in gomma butilica con un flaconcino contenente 300 mg di casirivimab in 2,5 mL di soluzione e un flaconcino contenente 300 mg di imdevimab in 2,5 mL di soluzione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione di Ronapreve per l'infusione endovenosa

Ronapreve deve essere preparato da un operatore sanitario con tecnica asettica:

1. Estrarre i flaconcini di casirivimab e imdevimab dal frigorifero e attendere circa 20 minuti affinché raggiungano la temperatura ambiente prima della preparazione.
   - Non esporre al calore diretto.
   - Non agitare i flaconcini.
2. Prima della somministrazione, ispezionare visivamente i flaconcini di casirivimab e imdevimab per escludere la presenza di particolato o alterazione del colore. Se si osserva particolato o alterazione del colore, smaltire i flaconcini e utilizzare flaconcini nuovi.
   - La soluzione presente in ciascun flaconcino deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro.
3. Prendere una sacca preriempita per infusione endovenosa (in polivinilcloruro [PVC] o poliolefine [PO]) contenente 50 mL, 100 mL, 150 mL o 250 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di destrosio 50 mg/mL (5%).
4. Utilizzando una siringa e un ago sterili, aspirare il volume appropriato di casirivimab e imdevimab da ogni rispettivo flaconcino e iniettarlo in una sacca preriempita per infusione contenente una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%) (vedere paragrafo 4.2, Tabella 1).
5. Capovolgere la sacca per infusione manualmente e con delicatezza per miscelare il contenuto. Non agitare.
6. Ronapreve è privo di conservanti, pertanto la soluzione diluita per infusione deve essere somministrata immediatamente.

Somministrazione di Ronapreve mediante infusione endovenosa

- Reperire il materiale necessario per l'infusione:
  - set per infusione in polivinilcloruro (PVC), PVC rivestito in polietilene (PE) o poliuretano (PU);
  - filtro in linea o aggiuntivo da 0,2-5 µm con membrana in polietersulfone (PES), polisulfone (PSU) o poliammide (PA) per somministrazione endovenosa.
- Collegare il set per infusione alla sacca per infusione endovenosa.
- Effettuare il priming del set per infusione.
- Somministrare l'intera soluzione per infusione presente nella sacca via pompa o per gravità, attraverso una linea endovenosa contenente un filtro sterile, in linea o aggiuntivo, da 0,2-5 µm con membrana in PES, PSU o PA per somministrazione endovenosa.
- La soluzione per infusione preparata non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri medicinali. La compatibilità dell'iniezione di casirivimab e imdevimab con soluzioni e medicinali per infusione endovenosa diversi da una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di destrosio 50 mg/mL (5%) non è nota.
- Una volta completata l'infusione, effettuare il lavaggio del set per infusione con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di destrosio 50 mg/mL (5%) allo scopo di garantire l'erogazione della dose richiesta.
- Il monitoraggio dei pazienti dopo l'infusione endovenosa deve essere effettuato in base alla pratica clinica locale.

Preparazione di Ronapreve per iniezione sottocutanea

Estrarre i flaconcini di casirivimab e imdevimab dal frigorifero e attendere circa 20 minuti affinché raggiungano la temperatura ambiente prima della preparazione.
Non esporre al calore diretto.
Non agitare i flaconcini.

Prima della somministrazione, ispezionare visivamente i flaconcini di casirivimab e imdevimab per escludere la presenza di particolato o alterazione del colore. Se si osserva particolato o alterazione del colore, smaltire i flaconcini e utilizzare flaconcini nuovi. La soluzione presente in ciascun flaconcino deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro.

1. Ronapreve deve essere preparato utilizzando il numero appropriato di siringhe (vedere paragrafo 4.2, Tabella 3). Prendere delle siringhe da 3 mL o 5 mL in polipropilene con raccordo Luer-Lock e degli aghi di trasferimento con calibro da 21 G.
2. Utilizzando una siringa e un ago sterili, aspirare il volume appropriato di casirivimab e imdevimab da ogni rispettivo flaconcino in ciascuna siringa (vedere paragrafo 4.2, Tabella 3) per un totale di 4 siringhe per la dose totale combinata da 1 200 mg e per un totale di 2 siringhe per la dose totale combinata da 600 mg. Conservare il prodotto residuo come indicato nel paragrafo 6.3
3. Sostituire l'ago di trasferimento da 21 G con un ago da 25 o 27 G per iniezione sottocutanea.
4. Ronapreve è privo di conservanti, pertanto le siringhe preparate devono essere somministrate immediatamente. Se non è possibile somministrarle immediatamente, conservare le siringhe preparate di casirivimab e imdevimab a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per non più di 72 ore oppure a temperatura ambiente fino a 25 °C per non più di 24 ore. Se le siringhe vengono refrigerate, riportarle a temperatura ambiente attendendo circa 10-15 minuti prima della somministrazione.

Somministrazione di Ronapreve mediante iniezione sottocutanea

- Per la somministrazione di una dose da 1 200 mg di Ronapreve (600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab), reperire 4 siringhe (vedere paragrafo 4.2, Tabella 3) e preparare le iniezioni sottocutanee.

- Per la somministrazione di una dose da 600 mg di Ronapreve (300 mg di casirivimab e 300 mg di imdevimab), reperire 2 siringhe (vedere paragrafo 4.2, Tabella 3) e preparare le iniezioni sottocutanee.
- Dato il volume da somministrare, effettuare le iniezioni sottocutanee consecutivamente, in sedi corporee distinte (nella regione superiore delle cosce, nella parte superiore esterna delle braccia o nell'addome, evitando i 5 cm intorno all'ombelico e il girovita).

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
Attenersi rigorosamente ai seguenti punti riguardanti l'uso e lo smaltimento delle siringhe e di altri materiali sanitari appuntiti e taglienti:

- gli aghi e le siringhe non devono mai essere riutilizzati
- tutti gli aghi e le siringhe usati devono essere gettati in un apposito contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti e taglienti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1601/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 novembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu/en.

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL soluzione iniettabile o per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcini multidose da 1 332 mg in un'unica confezione

Ogni flaconcino multidose di casirivimab contiene 1 332 mg di casirivimab in 11,1 mL (120 mg/mL).
Ogni flaconcino multidose di imdevimab contiene 1 332 mg di imdevimab in 11,1 mL (120 mg/mL).

Casirivimab e imdevimab sono due anticorpi monoclonali IgG1 umani ricombinanti, prodotti mediante tecnologia del DNA ricombinante in una linea cellulare di ovaio di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Eccipienti con effetti noti

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.
Soluzione da limpida a leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro, con un pH di 6,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ronapreve è indicato per:

- il trattamento di COVID-19 negli adulti e negli adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19.
- il trattamento di COVID-19 negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg sottoposti a ossigenoterapia supplementare, che sono risultati negativi al test anticorpale per SARS-CoV-2.
- la profilassi di COVID-19 in pazienti adulti e in adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg.

L'uso di Ronapreve deve tenere conto delle informazioni sull'attività di Ronapreve contro le varianti di preoccupazione. Vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione deve avvenire in condizioni che rendano possibile la gestione delle reazioni da ipersensibilità severe, come l'anafilassi. Il monitoraggio dei pazienti dopo la somministrazione deve essere effettuato in base alla pratica clinica locale.

Posologia

Trattamento
Il dosaggio in pazienti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare è di 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab somministrati insieme in un'unica infusione endovenosa o tramite iniezione sottocutanea (vedere Tabella 1 e 3). Vedere paragrafi 4.4 e 5.1. Solo per questi pazienti, la somministrazione di casirivimab e imdevimab deve essere effettuata entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19.

Il dosaggio in pazienti che richiedono ossigenoterapia supplementare (compresi dispositivi per ossigenoterapia a basso flusso e ad alto flusso, ventilazione meccanica, o ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) è di 4 000 mg di casirivimab e 4 000 mg di imdevimab somministrati come una singola infusione endovenosa (vedere Tabella 2 del RCP di Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL). Vedere paragrafo 5.1.

Profilassi

Profilassi post-esposizione

Il dosaggio in pazienti adulti e in pazienti adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, è di 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab somministrati in un'unica infusione endovenosa oppure mediante iniezione sottocutanea (vedere Tabelle 1 e 3).
La somministrazione di casirivimab e imdevimab deve essere effettuata il prima possibile dopo un contatto con un caso di COVID-19.

Profilassi pre-esposizione

La dose iniziale in pazienti adulti e in pazienti adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, è 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab somministrati in un'unica infusione endovenosa oppure mediante iniezione sottocutanea (vedere Tabelle 1 e 3). La somministrazione delle dosi successive da 300 mg di casirivimab e 300 mg di imdevimab in un'unica infusione endovenosa o mediante iniezione sottocutanea può essere effettuata ogni 4 settimane fino a quando la profilassi non risulterà più necessaria. Non esistono dati sulla somministrazione a dosi ripetute oltre le 24 settimane (6 dosi).

Dose dimenticata
In caso di profilassi pre-esposizione con dosi ripetute, se una dose di Ronapreve viene dimenticata, deve essere somministrata non appena possibile. Successivamente, il programma di somministrazione deve essere aggiustato in modo da mantenere un intervallo appropriato tra le dosi.

Popolazioni particolari

Anziani
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di casirivimab e imdevimab nei bambini al di sotto dei 12 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ronapreve è solo per uso endovenoso o sottocutaneo.

Infusione endovenosa
Per istruzioni dettagliate sulla preparazione e sulla somministrazione di Ronapreve, vedere paragrafo 6.6.

Tabella 1: Istruzioni per la diluizione ed infusione endovenosa raccomandate per casirivimab 600 mg e imdevimab 600 mg o casirivimab 300 mg e imdevimab 300 mg

<table>
<tr><th>Indicazione</th><th>Dimensione della sacca preriempita per infusione da cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%)</th><th>Dose di Ronapreve</th><th>Volume totale per 1 dose</th><th>Volume da prelevare da ogni rispettivo flaconcino e da iniettare in un’unica sacca preriempita per infusione da 50-250 mL, contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%) , per la somministrazione concomitante</th><th>Tempo minimo di infusione</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Trattamento (pazienti non sottoposti a ossigenoterapia supplementare), profilassi post-esposizione (dose singola), profilassi pre-esposizione (dose iniziale)</td><td>50 mL,
100 mL,
150 mL</td><td rowspan="2">600 mg di casirivimab e
600 mg di imdevimab</td><td rowspan="2">10 mL</td><td rowspan="2">5 mL da un flaconcino multidose da 1 332 mg di casirivimab
5 mL da un flaconcino multidose da 1 332 mg di imdevimab</td><td>20 minuti</td></tr>
<tr><td>250 mL</td><td>30 minuti</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Profilassi pre-esposizione (dosi ripetute)</td><td>50 mL,
100 mL,
150 mL</td><td rowspan="2">300 mg di casirivimab e
300 mg di imdevimab</td><td rowspan="2">5 mL</td><td rowspan="2">2,5 mL da un flaconcino multidose da 1 332 mg di casirivimab
2,5 mL da un flaconcino multidose da 1 332 mg di imdevimab</td><td>20 minuti</td></tr>
<tr><td>250 mL</td><td>30 minuti</td></tr>
</table>

Tabella 2: Istruzioni per la diluizione ed infusione endovenosa raccomandate per casirivimab 4 000 mg e imdevimab 4 000 mg

Indicazione	**Dimensione della sacca preriempita per infusione da cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%)**	**Dose di Ronapreve**	**Volume totale per 1 dose**	**Volume da prelevare da ogni rispettivo flaconcino e da iniettare in un'unica sacca preriempita per infusione da 250 mL, contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%), per la somministrazione concomitante**	**Tempo minimo di infusione**
Trattamento (pazienti sottoposti a ossigenoterapia supplementare)	250 mL*	4 000 mg di casirivimab e 4 000 mg di imdevimab	66,6 mL	11,1 mL totali da tre flaconcini multidose di 1 332 mg di casirivimab 11,1 mL totali da tre flaconcini multidose di 1 332 mg di imdevimab	60 minuti

* Prelevare ed eliminare 66,6 mL di cloruro di sodio 9 mg/ mL (0,9%) o destrosio 50 mg/ mL (5%) dalla sacca di infusione prima di aggiungere casirivimab e imdevimab

La velocità di infusione può essere rallentata oppure l'infusione può essere sospesa o interrotta definitivamente se il paziente sviluppa qualsiasi segno di eventi correlati all'infusione o altre reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

Iniezione sottocutanea
Per istruzioni dettagliate sulla preparazione e sulla somministrazione di Ronapreve, vedere paragrafo 6.6.

Le iniezioni sottocutanee di casirivimab e imdevimab devono essere somministrate consecutivamente in sedi corporee distinte (nella regione superiore delle cosce, nella parte superiore esterna delle braccia o nell'addome, evitando i 5 cm intorno all'ombelico e il girovita).

Tabella 3: Preparazione di 600 mg casirivimab e 600 mg imdevimab o 300 mg di casirivimab e 300 mg imdevimab per iniezione sottocutanea

Indicazione	**Dose di Ronapreve**	**Volume totale per 1 dose**	**Volume da prelevare da ogni rispettivo flaconcino per preparare 4 siringhe**
Trattamento (pazienti non sottoposti a ossigenoterapia supplementare), profilassi post-esposizione (dose singola), profilassi pre-esposizione (dose iniziale)	600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab	10 mL	2,5 mL (2x) da un flaconcino multidose da 1 332 mg di casirivimab 2,5 mL (2x) da un flaconcino multidose da 1 332 mg di imdevimab
Indicazione	**Dose di Ronapreve**	**Volume totale per 1 dose**	**Volume da prelevare da ogni rispettivo flaconcino per preparare 2 siringhe**
Profilassi pre-esposizione (dosi ripetute)	300 mg di casirivimab e 300 mg di imdevimab	5 mL	2,5 mL da un flaconcino multidose da 1 332 mg di casirivimab 2,5 mL da un flaconcino multidose da 1 332 mg di imdevimab

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Attività contro le varianti di SARS-CoV-2

Le decisioni relative all'uso di Ronapreve per il trattamento o la profilassi devono tenere conto delle caratteristiche note dei virus SARS-CoV-2 circolanti, comprese le differenze regionali o geografiche e le informazioni disponibili sui modelli di suscettibilità a Ronapreve. Vedere paragrafo 5.1.

Quando si seleziona la terapia antivirale, se sono disponibili test molecolari o dati di sequenziamento, questi devono essere utilizzati per escludere varianti di SARS-CoV-2 che hanno dimostrato di avere una ridotta suscettibilità a Ronapreve.

Somministrazione sottocutanea per il trattamento di COVID-19

L'efficacia clinica di Ronapreve quando somministrato per via sottocutanea per il trattamento di COVID-19 non è stata valutata negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1). La farmacocinetica di casirivimab e imdevimab nelle prime 48 ore dopo la somministrazione sottocutanea di 600 mg di ciascun anticorpo monoclonale indica concentrazioni sieriche inferiori rispetto alla somministrazione endovenosa della stessa dose. Non è noto se le differenze nell'esposizione sistemica iniziale determinino differenze nell'efficacia clinica.
Si raccomanda di utilizzare la via di somministrazione sottocutanea solo se la somministrazione endovenosa non sia fattibile e comporti un ritardo nel trattamento.

Reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi

Con la somministrazione di casirivimab e imdevimab sono state riportate reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi (vedere paragrafo 4.8). Se dovessero insorgere segni o sintomi di una reazione di ipersensibilità clinicamente significativa o di anafilassi, interrompere immediatamente la somministrazione e iniziare un'appropriata terapia farmacologica e/o di supporto.

Casi di sincope convulsiva sono stati osservati in seguito alla somministrazione endovenosa e sottocutanea (vedere paragrafo 4.8). La sincope convulsiva deve essere differenziata dalle crisi convulsive e gestita come indicato clinicamente.

Reazioni correlate all'infusione

Con la somministrazione endovenosa di casirivimab e imdevimab sono state osservate reazioni correlate all'infusione (*Infusion-Related Reaction*, IRR).

Le IRR riscontrate nell'ambito degli studi clinici condotti sono risultate per la maggior parte di severità moderata e sono state generalmente osservate durante l'infusione o nelle 24 ore successive. I segni e sintomi frequentemente segnalati in relazione a queste reazioni hanno incluso nausea, brividi, capogiro (o sincope), eruzione cutanea, orticaria, prurito, tachipnea e rossore. Le IRR possono tuttavia presentarsi come eventi severi o potenzialmente letali e possono includere altri segni e sintomi.

In caso di insorgenza di una IRR, la velocità di infusione può essere rallentata oppure l'infusione può essere sospesa o interrotta definitivamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione farmacologica. Casirivimab e imdevimab sono anticorpi monoclonali che non vengono escreti per via renale né metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450; pertanto interazioni con farmaci concomitanti che siano escreti per via renale o che siano substrati, induttori o inibitori degli enzimi del citocromo P450 sono improbabili.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di casirivimab e imdevimab in donne in gravidanza sono limitati. I dati relativi alle donne in gravidanza esposte a casirivimab e imdevimab derivanti da studi clinici, coorte basata su registri, e dalla sorveglianza post-marketing comprendenti un totale di 364 donne gravide esposte, non hanno identificato effetti avversi associati all'uso di casirivimab e imdevimab sulla gravidanza o sulla salute del feto in via di sviluppo. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva sui modelli animali. È noto che gli anticorpi IgG1 (immunoglobuline G1) umani attraversano la barriera placentare. Non è noto se il trasferimento potenziale di casirivimab e imdevimab rappresenti un beneficio o un rischio per il feto in via di sviluppo. Tuttavia, data l'azione di casirivimab e imdevimab mirata direttamente alla proteina spike del virus SARS-CoV-2 e in considerazione dell'assenza di

reattività crociata con tessuti riproduttivi o fetali nell'ambito degli studi di reattività crociata tissutale, non si prevedono effetti negativi sul feto in via di sviluppo. Ronapreve deve essere utilizzato durante la gravidanza soltanto se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per la madre e il feto, prendendo in considerazione tutti i fattori di salute associati. Se una donna inizia una gravidanza durante il trattamento con Ronapreve, deve essere informata che i potenziali rischi per il feto non sono noti.

Allattamento

Benché non sia noto se casirivimab e imdevimab siano escreti nel latte materno umano, le IgG materne vi sono notoriamente trasferite durante i primi giorni dopo la nascita. Data l'azione di casirivimab e imdevimab mirata direttamente alla proteina spike del virus SARS-CoV-2 e in considerazione del basso assorbimento sistemico dopo assunzione orale di anticorpi, la somministrazione di Ronapreve durante l'allattamento può essere valutata laddove clinicamente indicata.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ronapreve non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Complessivamente, 8 596 soggetti (6 173 mediante somministrazione endovenosa e 2 423 mediante somministrazione sottocutanea) sono stati trattati con l'associazione casirivimab e imdevimab nell'ambito degli studi clinici.

Le reazioni avverse al farmaco segnalate con maggiore frequenza riguardano reazioni di ipersensibilità che includono reazioni correlate all'infusione (IRR) e reazioni nel sito di iniezione (*Injection Site Reaction*, ISR).

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 4 vengono elencate le reazioni avverse suddivise in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. La frequenza viene definita come molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), rara (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto rara (< 1/10 000).

Tabella 4: Tabella delle reazioni avverse identificate negli studi clinici e post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Somministrazione endovenosa		
Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi	Rara
	Ipersensibilità	Rara
Patologie del sistema nervoso	Capogiro * Sincope convulsiva	Non comune Non nota
Patologie vascolari	Rossore *	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tachipnea*	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea*	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito*	Non comune
	Eruzione cutanea*	Non comune
	Orticaria*	Rara
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Brividi*	Non comune
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Reazioni correlate all'infusione	Non comune
Somministrazione sottocutanea		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfoadenopatia	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito1*	Rara
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione 1	Comune

[1] Le ISR comprendono eritema, prurito, ecchimosi, edema, dolore, dolorabilità, orticaria e sincope convulsiva

* In alcuni casi i sintomi delle IRR e delle ISR sono stati riportati come ADR individuali.

Popolazione pediatrica

Somministrazione endovenosa
Nello studio RECOVERY, 4 adolescenti di età ≥ 12 anni e < 18 anni hanno ricevuto un trattamento con casirivimab e imdevimab. Il profilo di sicurezza osservato in questa popolazione limitata era simile a quello dei pazienti adulti.

Somministrazione sottocutanea
Nello studio COV-2069 sono stati trattati con l'associazione casirivimab e imdevimab 66 adolescenti di età ≥ 12 anni e < 18 anni . Il profilo di sicurezza osservato è risultato simile a quello rilevato nei pazienti adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Nell'ambito degli studi clinici sono state somministrate dosi fino un massimo di 4 000 mg 4 000di casirivimab e 4 000 mg di imdevimab. Non sono disponibili dati relativi a dosi maggiori.

Non esiste alcun antidoto specifico noto per il sovradosaggio di casirivimab e imdevimab. Il trattamento del sovradosaggio deve consistere in misure di supporto generali, incluso il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Casirivimab:

Categoria farmacoterapeutica: Sieri e immunoglobuline immuni, anticorpi monoclonali antivirali.
Codice ATC: J06BD07

Meccanismo d'azione

Casirivimab (IgG1κ) e imdevimab (IgG1λ) sono due anticorpi monoclonali umani ricombinanti, non modificati nelle regioni Fc. Casirivimab e imdevimab si legano a epitopi non sovrapposti nel dominio di legame del recettore (RBD) della proteina spike del virus SARS-CoV-2, impedendo così l'interazione tra RBD e il suo recettore umano ACE2 (enzima di conversione dell'angiotensina 2) e bloccando conseguentemente l'entrata del virus nelle cellule.

Attività antivirale *in vitro*

In un saggio di neutralizzazione del virus SARS-CoV-2 in cellule Vero E6, casirivimab, imdevimab e l'associazione dei due anticorpi monoclonali hanno neutralizzato il virus SARS-CoV-2 (isolato USA-WA1/2020) con valori EC_{50} rispettivamente pari a 37,4 pM (0,006 μg/mL), 42,1 pM (0,006 μg/mL) e 31,0 pM (0,005 μg/mL).

Resistenza

Esiste un possibile rischio di insuccesso del trattamento dovuto all'emergere di varianti virali resistenti all'associazione casirivimab e imdevimab.

L'attività di neutralizzazione del solo casirivimab, del solo imdevimab e dell'associazione dei due anticorpi monoclonali è stata valutata rispetto alle diverse varianti della proteina spike, tra cui le varianti di interesse/preoccupazione (*Variant of Interest*, VOI/*Variant of Concern*, VOC), le varianti identificate negli studi *in vitro* sulle mutazioni e le varianti genetiche disponibili nel database pubblico internazionale GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data), principale fonte di informazioni sulla sequenza del genoma di SARS-CoV-2. L'attività di neutralizzazione di casirivimab e imdevimab contro le VOC/VOI è riportata nella Tabella 5.

Tabella 5: Dati di neutralizzazione sulle particelle simil-virali (VLP) pseudotipizzate per la sequenza completa o le principali sostituzioni della proteina spike di SARS-CoV-2 di preoccupazione/interesse nelle VOC/VOI* con casirivimab e imdevimab da soli o in associazione

***Lineage* con sostituzioni della proteina spike**	**Principali sostituzioni valutate**	**Suscettibilità ridotta all'associazione casirivimab + imdevimab**	**Suscettibilità ridotta al solo casirivimab**	**Suscettibilità ridotta al solo imdevimab**
B.1.1.7 (con origine nel Regno Unito/Alpha)	Proteina spike completa[a]	Nessuna variazione[e]	Nessuna variazione[e]	Nessuna variazione[e]
B.1.351 (con origine in Sudafrica/Beta)	Proteina spike completa[b]	Nessuna variazione[e]	45 volte	Nessuna variazione[e]
P.1 (con origine in Brasile/Gamma)	Proteina spike completa[c]	Nessuna variazione[e]	418 volte	Nessuna variazione[e]
B.1.427/B.1.429 (con origine in California/Epsilon)	L452R	Nessuna variazione[e]	Nessuna variazione[e]	Nessuna variazione[e]
B.1.526 (con origine nella città di New York/Iota)[f]	E484K	Nessuna variazione[e]	25 volte	Nessuna variazione[e]
B.1.617.1/B.1.617.3 (con origine in India/Kappa)	L452R+E484Q	Nessuna variazione[e]	7 volte	Nessuna variazione[e]
B.1.617.2/AY.3 (con origine in India/Delta)	L452R+T478K	Nessuna variazione[e]	Nessuna variazione[e]	Nessuna variazione[e]
AY.1/AY.2[g] (con origine in India/Delta [+K417N])	K417N+L452R+ T478K[d]	Nessuna variazione[e]	9 volte	Nessuna variazione[e]
B.1.621/B.1.621.1 (con origine in Colombia/Mu)	R346K, E484K, N501Y	Nessuna variazione[e]	23 volte	Nessuna variazione[e]
C.37 (con origine in Perù/Lambda)	L452Q+F490S	Nessuna variazione[e]	Nessuna variazione[e]	Nessuna variazione[e]
B.1.1.529/BA.1 (Omicron)	Proteina spike completa[h]	>1013 volte	>1732 volte	>754 volte

[a] Testata VLP pseudotipizzata esprimente l'intera proteina spike della variante. Nella variante sono riscontrate le seguenti alterazioni rispetto alla proteina spike *wild-type*: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.
[b] Testata VLP pseudotipizzata esprimente l'intera proteina spike della variante. Nella variante sono riscontrate le seguenti alterazioni rispetto alla proteina spike *wild-type*: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.
[c] Testata VLP pseudotipizzata esprimente l'intera proteina spike della variante. Nella variante sono riscontrate le seguenti alterazioni rispetto alla proteina spike *wild-type*: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.
[d] Per AY.1: testata VLP pseudotipizzata esprimente l'intera proteina spike della variante. Nella variante sono state riscontrate le seguenti alterazioni rispetto alla proteina spike *wild-type*: T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.
[e] Nessuna variazione: riduzione della suscettibilità ≤ 5 volte.
[f] Non tutti gli isolati del *lineage* New York portano la sostituzione E484K (a febbraio 2021).
[g] Nota comunemente come "Delta Plus".
[h] Testata VLP pseudotipizzata esprimente l'intera proteina spike della variante. Nella variante sono riscontrate le seguenti alterazioni rispetto alla proteina spike *wild-type*: 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.
*Varianti di preoccupazione/interesse (*Variant of Interest*, VOI/*Variant of Concern*, VOC) come definite dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021) {https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html}

Per un elenco esaustivo delle VOC/VOI autentiche di SARS-CoV-2, valutate per la suscettibilità a casirivimab e imdevimab da soli e in associazione, si rimanda alla Tabella 6.

Tabella 6: Dati di neutralizzazione sulle varianti autentiche di preoccupazione /interesse di SARS-CoV-2 con casirivimab e imdevimab da soli o in associazione

***Lineage* con sostituzione della proteina spike**	**Suscettibilità ridotta all'associazione casirivimab + imdevimab**	**Suscettibilità ridotta al solo casirivimab**	**Suscettibilità ridotta al solo imdevimab**
B.1.1.7 (con origine nel Regno Unito/Alpha)	Nessuna variazione[a]	Nessuna variazione[a]	Nessuna variazione[a]
B.1.351 (con origine in Sudafrica/Beta)	Nessuna variazione[a]	5 volte	Nessuna variazione[a]
P.1 (con origine in Brasile/Gamma)	Nessuna variazione[a]	371 volte	Nessuna variazione[a]
B.1.617.1 (con origine in India/Kappa)	Nessuna variazione[a]	6 volte	Nessuna variazione[a]
B.1.617.2 (con origine in India/Delta)	Nessuna variazione[a]	Nessuna variazione[a]	Nessuna variazione[a]

[a] Nessuna variazione: riduzione della suscettibilità ≤ 5 volte.

Efficacia clinica

Trattamento di COVID-19

COV-2067

Lo studio clinico COV-2067, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo ha valutato casirivimab e imdevimab per il trattamento di pazienti affetti da COVID-19 (sintomatica con rilevamento del virus SARS-CoV-2 mediante reazione a catena della polimerasi quantitativa a trascrizione inversa [RT-qPCR]) che non necessitavano di ossigenoterapia supplementare ed erano a maggior rischio di progredire verso la forma severa della malattia.

Nella Coorte 1 della fase III di questo studio i pazienti non vaccinati in precedenza contro il virus SARS-CoV-2 sono stati randomizzati, entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi, a ricevere una singola infusione endovenosa da 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab (n = 1.347), da 1 200 mg di casirivimab e 1 200 mg di imdevimab (n = 2.036) oppure a ricevere il placebo (n = 2.009).

I pazienti inclusi nella Coorte 1 della fase III presentavano almeno uno dei fattori di rischio per lo sviluppo di forme severe di COVID-19 elencati nel protocollo (nei fattori di rischio rientravano età > 50 anni, obesità definita come BMI ≥ 30 kg/m2, cardiovasculopatia tra cui ipertensione, pneumopatia cronica tra cui asma, diabete mellito di tipo 1 e 2, nefropatia cronica incluso stato di dialisi, epatopatia cronica, gravidanza e stato di immunosoppressione).
L'età mediana era di 50 anni (con il 13,1% dei soggetti di età pari o superiore a 65 anni) ed il 51,4% dei pazienti era di sesso femminile. Al basale i dati demografici e le caratteristiche della malattia erano ben bilanciati tra i gruppi di trattamento con l'associazione casirivimab più imdevimab e con placebo.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con ≥ 1 ricoveri ospedalieri correlati a COVID-19 o decesso per qualsiasi causa fino al giorno 29.

Tabella 7: Sintesi dei risultati della fase III relativi all'endpoint primario dello studio COV-2067

	1 200 mg e.v.	**Placebo**	**2 400 mg e.v.**	**Placebo**
	n = 1 192	n = 1 193	n = 1 812	n = 1 790
Pazienti in mFAS con ≥ 1 ricoveri ospedalieri correlati a COVID-19 o decesso fino al giorno 29				
Riduzione del rischio	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Numero di pazienti con eventi	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS (*modified Full Analysis Set*): serie di analisi completa modificata che ha incluso i pazienti con risultato positivo per SARS-CoV-2 alla RT-qPCR da campione rinofaringeo alla randomizzazione e con almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di forme severe di COVID-19.

Il tempo mediano alla risoluzione dei sintomi, registrato in un diario giornaliero dei sintomi specificamente previsto dalla sperimentazione clinica, si è ridotto da 13 giorni con il placebo a 10 giorni con entrambe le posologie dell'associazione casirivimab più imdevimab (p<0,0001).

RECOVERY

Il RECOVERY è uno studio in corso, multi-centrico, randomizzato, controllato e di piattaforma in aperto, che valuta l'efficacia e la sicurezza dei potenziali trattamenti in soggetti ricoverati con COVID-19. Lo studio RECOVERY ha reclutato soggetti ricoverati in ospedale, non sottoposti ad ossigenoterapia, sottoposti a ossigenoterapia a basso o alto flusso, a ventilazione non invasiva o invasiva ed ECMO. In questo studio, 9 785 soggetti nel Regno Unito (UK) sono stati randomizzati ad una singola infusione endovenosa di 4 000 mg di casirivimab e 4 000 mg di imdevimab, in aggiunta alla cura standard (n = 4 839) o alla sola cura standard (n = 4 946; qui di seguito indicato come sola cura standard). I soggetti potevano ricevere tra 0 e 4 trattamenti in aggiunta alla cura standard.

I soggetti avevano un'infezione sospetta o confermata in laboratorio da SARS-CoV-2 e sono stati arruolati indipendentemente dal supporto respiratorio richiesto. I risultati dei test sierologici al basale sono stati utilizzati per definire le popolazioni di analisi.

Al basale, l'età media era di 62 anni (il 30% aveva un'età pari o superiore a 70 anni; erano inclusi anche 11 adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni sono stati inclusi) e il 63% dei soggetti era di sesso maschile. Dati demografici al basale e caratteristiche della malattia sono stati ben bilanciati tra i gruppi di trattamento con casirivimab e imdevimab, e con la sola cura standard. I soggetti sono stati arruolati nello studio quando la variante B.1.1.7 (alfa) era la variante dominante nel Regno Unito. Per quanto concerne il supporto respiratorio, il 7% dei soggetti non era sottoposto a ossigenoterapia supplementare, il 61% riceveva ossigeno semplice, il 26% era sottoposto a ventilazione non invasiva e il 6% era sottoposto a ventilazione invasiva (inclusi 17 soggetti con ECMO). Nei soggetti sieronegativi al basale, il 10% non aveva ricevuto ossigenoterapia supplementare al basale, il 66% riceveva ossigeno semplice, il 21% era sottoposto a ventilazione non invasiva e il 2% era sottoposto a ventilazione invasiva (compreso un soggetto con ECMO). Circa il 94% di tutti i soggetti randomizzati ha ricevuto corticosteroidi nell'ambito della cura standard di base.

L'endpoint primario era la mortalità da tutte le cause a 28 giorni, in tutti i soggetti randomizzati che erano sieronegativi al basale. I risultati sono presentati nella Tabella 8.

Tabella 8: Riassunto dei risultati dell'endpoint primario dello studio RECOVERY

	4 000 mg di casirivimab and 4 000 mg di imdevimab (per via endovenosa) in aggiunta alla cura standard	**Sola cura standard**
	n=1 633	n=1 520
Mortalità da tutte le cause a 28 giorni, nei soggetti sieronegativi		
Numero di soggetti con mortalità da tutte le cause (%)	396 (24%)	452 (30%)
Rapporto tra tassi (IC al 95%)	0,79 (0,69 – 0,91) (p=0,0009)	

Nei soggetti sieropositivi, la mortalità per tutte le cause a 28 giorni è stata del 16% (410/2 636) nel braccio casirivimab+imdevimab e del 15% (384/2 636) nel braccio di sola cura standard (*rapporto tra tassi* 1,09 [IC 95%: 0,94; 1,25]).

Nei soggetti sieronegativi di 80 anni, la mortalità per tutte le cause a 28 giorni è stata del 54,5% (126/231) e del 57,5% (134/233) rispettivamente nel braccio casirivimab+imdevimab e nel braccio di sola cura standard (*rapporto tra tassi* 0,97 [IC 95%: 0,76; 1,25]).

Il test statistico dell'endpoint secondario è stato effettuato al di fuori della gerarchia ed è pertanto considerato descrittivo.

L'endpoint secondario relativo alla dimissione ospedaliera del paziente, ancora in vita, entro 28 giorni è stato più frequente nella popolazione sieronegativa randomizzata trattata con casirivimab e imdevimab rispetto alla sola cura standard (64% vs. 58%; *rapporto tra tassi* 1,19 [IC al 95%: 1,09; 1,31]), con una durata mediana della degenza ospedaliera inferiore di 4 giorni (13 giorni vs. 17 giorni).

Tra la popolazione sieronegativa randomizzata non sottoposta a ventilazione meccanica invasiva al basale, il trattamento con casirivimab e imdevimab è stato associato a un rischio inferiore di progressione verso l'endpoint composito di ventilazione meccanica invasiva o morte (31% vs. 37%, *rapporto di rischio* 0,83, [IC al 95%: 0,75; 0,92]).

COV-2066

COV-2066 è stato uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che valutava casirivimab e imdevimab per il trattamento di soggetti ospedalizzati con COVID-19 sottoposti a ossigenoterapia a basso flusso (ad es. tramite maschera facciale o cannula nasale) o non sottoposti a ossigenoterapia supplementare. In questo studio di fase 2/3, 1 197 soggetti hanno avuto un risultato RT-qPCR positivo per SARS-CoV-2 al basale e sono stati randomizzati 1:1:1 ad una singola infusione endovenosa di 1 200 mg di casirivimab e 1 200 mg di imdevimab (n = 406), 4 000 mg di casirivimab e 4 000 mg di imdevimab (n = 398), o placebo (n=393). Tutti i soggetti ricevevano casirivimab e imdevimab o placebo in aggiunta alla cura standard per COVID-19. La dimensione complessiva del campione è stata inferiore al previsto a causa della chiusura anticipata dello studio dopo diversi mesi caratterizzati da un basso tasso di reclutamento. Nel complesso, effetti simili sono stati osservati in pazienti non sottoposti ad ossigenoterapia supplementare o sottoposti ad ossigeno a basso flusso a cui erano stati somministrati casirivimab e imdevimab 2 400 mg, e casirivimab e imdevimab 8 000 mg. Ciò ha indicato l'assenza di un effetto dose in questa popolazione. Questi gruppi di dosaggio sono stati combinati nel confronto con il gruppo del placebo per l'analisi dell'efficacia.

Al basale, l'età mediana era di 62 anni (il 44% dei soggetti aveva un'età pari o superiore a 65 anni), e il 54% dei soggetti era di sesso maschile, il 43% dei soggetti era sieronegativo, il 48% sieropositivo e il 9% aveva uno stato sierologico sconosciuto. Per quanto concerne il supporto respiratorio al basale, il 44% dei soggetti non era sottoposto ad ossigenoterapia supplementare, mentre il 56% riceveva ossigenoterapia a basso flusso tramite dispositivi. Prima della randomizzazione, circa il 33% dei soggetti aveva ricevuto remdesivir e il 50% aveva ricevuto corticosteroidi sistemici nell'ambito della

cura standard di base. I dati demografici al basale e le caratteristiche della malattia erano ben bilanciati tra i gruppi di trattamento casirivimab e imdevimab e placebo.
L'endpoint dell'efficacia virologica primaria era il cambiamento giornaliero della media ponderata per il tempo (TWA) nella carica virale (log_{10} copie/mL) dal basale al giorno 7, misurata da RT-qPCR in campioni di tampone nasofaringeo, in soggetti che erano sieronegativi e avevano un risultato 2 RT-qPCR positivo per SARS CoV-2 al basale. Il trattamento con casirivimab e imdevimab per il gruppo di dosi combinate ha portato una riduzione statisticamente significativa della carica virale media LS (log_{10} copie/ mL) rispetto al placebo (-0,28 log_{10} copie/ mL/ giorno per casirivimab e imdevimab; p = 0,0172).

L'endpoint clinico primario era la percentuale di soggetti morti o sottoposti a ventilazione meccanica tra i soggetti che avevano avuto un risultato RT-qPCR positivo per SARS CoV 2.

Il trattamento con casirivimab e imdevimab nel gruppo di dosi combinate ha portato ad una RRR percentuale ridotta di soggetti con un' alta carica virale, morti o sottoposti a ventilazione meccanica dal giorno 6 al giorno 29, ma l'endpoint non ha raggiunto rilevanza statistica (riduzione del rischio relativo [RRR] 25,5% [IC:95% -16,2%; 52,2%]; p=0,2048).

Il trattamento con casirivimab e imdevimab nel gruppo di dosi combinate ha portato ad una RRR del 47,1% (IC 95%: 10,2%; 68,8%) nella percentuale di soggetti sieronegativi che sono morti o sono stati sottoposti a ventilazione meccanica dal giorno 6 al giorno 29.

In un'analisi a posteriori su tutti i soggetti sieronegativi randomizzati a partire dagli 80 anni di età, la mortalità per tutte le cause dal giorno 1 al giorno 29 è stata del 18,1% (19/105 soggetti) e del 30,0% (18/60 soggetti) rispettivamente nei bracci casirivimab+imdevimab (dosi combinate) e placebo, (*rapporto tra tassi* 0,60 [IC 95%: 0,34; 1,06]).

Profilassi di COVID-19

Lo studio COV-2069 randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo ha valutato la somministrazione sottocutanea di 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab rispetto al placebo per la profilassi di COVID-19 in soggetti asintomatici che hanno avuto dei contatti con familiari con infezione sintomatica da SARS-CoV-2 (casi indice). I soggetti non erano stati precedentemente sottoposti a vaccinazione anti-SARS-CoV-2.

I soggetti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere l'associazione casirivimab e imdevimab o il placebo nelle 96 ore successive alla raccolta del primo campione del caso indice con risultato positivo al test diagnostico per SARS-CoV-2 (RT-qPCR).

I soggetti randomizzati con risultato negativo per SARS-CoV-2 alla RT-qPCR al basale sono stati assegnati alla Coorte A, mentre quelli con risultato positivo per SARS-CoV-2 alla RT-qPCR sono stati assegnati alla Coorte B.

Coorte A
La popolazione oggetto dell'analisi primaria ha compreso soggetti con risultato negativo per SARS-CoV-2 alla RT-qPCR e sieronegatività al basale. I soggetti sieropositivi o che presentavano una sierologia indeterminata/mancante sono stati esclusi dall'analisi primaria di efficacia.

Per quanto riguarda la popolazione basale oggetto dell'analisi primaria, l'età mediana era pari a 44 anni (con il 9% dei soggetti di età pari o superiore a 65 anni) e il 54% dei soggetti era di sesso femminile. Al basale i dati demografici e le caratteristiche della malattia erano ben bilanciati tra i gruppi di trattamento con l'associazione casirivimab più imdevimab e con placebo.

L'endpoint primario era la percentuale di soggetti con sviluppo di una forma sintomatica di COVID-19 confermata mediante RT-qPCR fino al giorno 29. Rispetto al placebo, con il trattamento di associazione casirivimab più imdevimab è stata osservata una riduzione statisticamente significativa pari all'81% del rischio di sviluppare COVID-19 sintomatica. In un'analisi di sensibilità comprensiva

di tutti i soggetti che al basale, indipendentemente dallo stato sierologico, presentavano un risultato negativo alla RT-qPCR, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa dell'82% del rischio di sviluppare COVID-19 sintomatica con il trattamento di associazione casirivimab più imdevimab rispetto al placebo.

Tabella 9: Analisi primaria dello studio COV-2069 (Coorte A)

	Associazione casirivimab più imdevimab (dose singola da 1 200 mg)	**Placebo**
Popolazione oggetto dell'analisi primaria: sieronegativa al basale	n = 753	n = 752
Rischio di sviluppare COVID-19		
Fino al giorno 29 (endpoint primario)		
Riduzione del rischio in forma non aggiustata (*Odds ratio* aggiustato, valore di p)[1]	81% (0,17; p < 0,0001)	
Numero di soggetti con eventi	11 (1,5%)	59 (7,8%)

1. L'intervallo di confidenza (IC) con rispettivo valore di p si basa sull'*odds ratio* (gruppo casirivimab e imdevimab *versus* gruppo placebo) utilizzando un modello di regressione logistica in cui gruppo di trattamento, fascia di età (età in anni: da ≥12 a <50 e ≥50) e area geografica (USA *versus* paesi extra USA) rappresentano gli effetti categoriali fissi.

Coorte B
La popolazione oggetto dell'analisi primaria ha compreso soggetti asintomatici con risultato positivo per SARS-CoV-2 alla RT-qPCR e sieronegatività al basale.

Per quanto riguarda la popolazione basale oggetto dell'analisi primaria, l'età mediana era pari a 40 anni (con l'11% dei soggetti di età pari o superiore a 65 anni) e il 55% dei soggetti era di sesso femminile. Al basale i dati demografici e le caratteristiche della malattia erano ben bilanciati tra i gruppi di trattamento con casirivimab più imdevimab e con placebo.

L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di soggetti con sviluppo di COVID-19 confermata mediante RT-qPCR fino al giorno 29. Rispetto al placebo, con il trattamento di associazione casirivimab più imdevimab è stata osservata una riduzione del 31% del rischio di sviluppare COVID-19. In un'analisi di sensibilità che ha compreso tutti i soggetti con risultato positivo alla RT-qPCR al basale, indipendentemente dallo stato sierologico basale, è emersa una riduzione del 35% del rischio di sviluppare COVID-19 confermata mediante RT-qPCR con il trattamento di associazione casirivimab più imdevimab rispetto al placebo.

Tabella 10: Analisi primaria dello studio COV-2069 (Coorte B)

	Associazione casirivimab più imdevimab (dose singola da 1 200 mg)	**Placebo**
Popolazione oggetto dell'analisi primaria: sieronegativa al basale	n = 100	n = 104
Rischio di sviluppare COVID-19		
Riduzione complessiva del rischio fino al giorno 29 (endpoint primario)		
Riduzione del rischio in forma non aggiustata (*Odds ratio* aggiustato, valore di p)[1]	31% (0,54; p = 0,0380)	
Numero di soggetti con eventi	29 (29%)	44 (42,3%)

1. L'intervallo di confidenza (IC) con rispettivo valore di p si basa sull'*odds ratio* (gruppo casirivimab e imdevimab *versus* gruppo placebo) utilizzando un modello di regressione logistica in cui gruppo di trattamento, fascia di età (età in anni: da ≥12 a <50 e ≥50) e area geografica (USA *versus* paesi extra USA) rappresentano gli effetti categoriali fissi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In tutti gli intervalli di dose per via endovenosa (da 150 a 4 000 mg per ciascun anticorpo monoclonale) e di dose per via sottocutanea (300 e 600 mg per ciascun anticorpo monoclonale) valutati nell'ambito degli studi clinici, casirivimab e imdevimab hanno entrambi mostrato una farmacocinetica (PK) lineare e proporzionale alla dose.

La concentrazione massima (C_{max}) media, l'area sottesa alla curva concentrazione sierica-tempo dal giorno 0 al giorno 28 (AUC_{0-28}) e la concentrazione sierica 28 giorni dopo la somministrazione (C_{28}) relative a casirivimab e imdevimab sono risultate sovrapponibili dopo una dose singola per via endovenosa da 1 200 mg (600 mg di ciascun anticorpo monoclonale; rispettivamente 182,7 mg/L, 1754,9 mg.die/L e 37,9 mg/L per casirivimab, e rispettivamente 181,7 mg/L, 1600,8 mg.die/L e 27,3 mg/L per imdevimab) o una dose singola sottocutanea da 1 200 mg (600 mg di ciascun anticorpo monoclonale; rispettivamente 52,5 mg/L, 1121,7 mg.die/L e 30,5 mg/L per casirivimab, e rispettivamente 49,2 mg/L, 1016,9 mg.die/L e 25,9 mg/L per imdevimab).

Per il regime endovenoso di 8 000 mg (4 000 mg di ciascun anticorpo monoclonale) in pazienti che necessitano di ossigenoterapia supplementare, la concentrazione media di picco (C_{max}), l' area sotto la curva da 0 a 28 giorni (AUC_{0-28}) e la concentrazione a 28 giorni dopo la somministrazione (C_{28}) per casirivimab e imdevimab erano rispettivamente di 1 046 mg/L, 9280 mg.die/L, 165,2 mg/L, per casirivimab, e rispettivamente di 1 132 mg/L, 8789 mg.die/L, 136,2 mg/L, per imdevimab, dopo una singola dose endovenosa.

Per quanto riguarda la profilassi pre-esposizione con regimi endovenosi e sottocutanei con somministrazione mensile di casirivimab e imdevimab alla dose di 300 mg ciascuno che seguono una dose iniziale (di carico) da 600 mg per ciascuno dei due anticorpi monoclonali, le mediane delle concentrazioni sieriche minime allo stato stazionario attese per casirivimab e imdevimab sono simili alle concentrazioni sieriche medie osservate il giorno 29 per una dose singola per via sottocutanea da 1 200 mg dei due anticorpi monoclonali in associazione (600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab).

<u>Assorbimento</u>

La somministrazione di casirivimab e imdevimab in una dose singola per via endovenosa determina concentrazioni sieriche di picco al termine dell'infusione. Il tempo mediano (*range*) al raggiungimento della concentrazione massima sierica (T_{max}) di casirivimab e imdevimab dopo la somministrazione di una dose singola per via sottocutanea da 600 mg di ciascuno dei due anticorpi monoclonali è stimato in 6,7 (*range:* 3,4 - 13,6) giorni per casirivimab e in 6,6 (*range:* 3,4 - 13,6) giorni per imdevimab.

Dopo la somministrazione di una dose singola per via sottocutanea da 600 mg di ciascuno dei due anticorpi monoclonali, casirivimab e imdevimab presentavano una biodisponibilità stimata rispettivamente del 71,8% e del 71,7%.

Distribuzione

Il volume totale di distribuzione stimato mediante un'analisi farmacocinetica di popolazione è stato di 7,072 L per casirivimab e di 7,183 L per imdevimab.

Biotrasformazione

In quanto anticorpi monoclonali umani di isotipo IgG1, casirivimab e imdevimab dovrebbero essere degradati in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso le vie cataboliche allo stesso modo delle IgG endogene.

Eliminazione

Dopo la somministrazione di una dose da 600 mg di ciascuno dei due anticorpi monoclonali l'emivita di eliminazione sierica è risultata in media (5º, 95º percentile) di 29,8 (16,4; 43,1) giorni per casirivimab e di 26,2 (16,9; 35,6) giorni per imdevimab. I valori di clearance media (5º, 95º percentile) erano di 0,188 (0,11; 0,30) e 0,227 (0,15; 0,35) rispettivamente per casirivimab e imdevimab.

Nei pazienti che richiedono ossigenoterapia supplementare, l'emivita di eliminazione sierica (5 º, 95 º percentile) dopo una dose di 4 000 mg di ciascun anticorpo monoclonale era di 21,9 (12,4;36,9) giorni e 18,8 (11,7; 29,4) giorni, rispettivamente per casirivimab e imdevimab. I valori di clearance media (5º, 95º percentile) erano di 0,303 (0,156; 0,514) e 0,347 (0,188; 0,566), rispettivamente per casirivimab e imdevimab.

Popolazione pediatrica
Per i pazienti adolescenti con COVID-19 (di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg nello studio COV-2067) trattati con una singola dose per via endovenosa da 1 200 mg, la concentrazione media ± DS al termine dell'infusione e 28 giorni dopo la somministrazione era pari a 172 ± 96,9 mg/L e 54,3 ± 17,7 mg/L per casirivimab, e a 183 ± 101 mg/L e 45,3 ± 13,1 mg/L per imdevimab.

Per i soggetti adolescenti senza infezione da SARS-CoV-2 (di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg nello studio COV-2069) trattati con una singola dose per via sottocutanea da 1 200 mg, la concentrazione media ± DS 28 giorni dopo la somministrazione era pari a 44,9 ± 14,7 mg/L per casirivimab e a 36,5 ± 13,2 mg/L per imdevimab.

La farmacocinetica di casirivimab e imdevimab nei bambini di età < 12 anni non è stata ancora stabilita.
La farmacocinetica di casirivimab e imdevimab nei bambini di età < 18 anni che richiedono ossigenoterapia supplementare non è stata ancora stabilita.

Anziani
Nell'analisi farmacocinetica di popolazione l'età (da 18 a 96 anni) non è stata riconosciuta come una covariata significativa in grado di influenzare la farmacocinetica di casirivimab o di imdevimab.

Compromissione renale
Dato il loro peso molecolare (> 69 kDa) non si prevede che casirivimab e imdevimab subiscano un'eliminazione renale significativa.

Compromissione epatica
Non si prevede che casirivimab e imdevimab subiscano un'eliminazione epatica significativa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità, genotossicità e tossicità riproduttiva con casirivimab e imdevimab. Non si prevede che anticorpi quali casirivimab e imdevimab mostrino un potenziale genotossico o cancerogeno. Negli studi di reattività crociata tissutale condotti con casirivimab e imdevimab su tessuti adulti umani e di scimmia e tessuti fetali umani, non è stato rilevato alcun legame.

In uno studio di tossicologia condotto sulle scimmie *cynomolgus* sono stati osservati risultati considerati non avversi a livello epatico (aumenti trascurabili e transitori dei livelli di AST e ALT).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina monocloridrato monoidrato
Polisorbato 80
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro: 2 anni.

<u>Flaconcini multidose da 1 332 mg in un'unica confezione</u>

Dopo la perforazione iniziale: se non usato immediatamente, il medicinale nel flaconcino può essere conservato per 16 ore a temperatura ambiente fino a 25 °C oppure per non più di 48 ore in frigorifero (a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C). L'uso in tempi e condizioni di conservazione diversi è sotto la diretta responsabilità dell'utilizzatore.

<u>Soluzione diluita per la somministrazione endovenosa</u>

La soluzione contenuta nel flaconcino deve essere diluita prima della somministrazione. La soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 20 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C) oppure per 72 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Da un punto di vista microbiologico la soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità diretta dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate. Se la sacca per infusione endovenosa viene refrigerata, riportarla a temperatura ambiente attendendo circa 30 minuti prima della somministrazione.

<u>Conservazione delle siringhe per la somministrazione sottocutanea</u>

Le siringhe preparate devono essere somministrate immediatamente. La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C) oppure per 72 ore a

una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Se le siringhe non vengono utilizzate immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità diretta dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la preparazione non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate. Se le siringhe vengono refrigerate, riportarle a temperatura ambiente attendendo circa 10-15 minuti prima della somministrazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
Non congelare.
Non agitare.
Conservare i flaconcini nella confezione originale per proteggerli dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ronapreve è fornito in flaconcini di vetro trasparente di tipo 1 da 20 mL.

Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL soluzione iniettabile/per infusione, flaconcini multidose

Ogni scatola contiene 1 flaconcino di ciascuno dei due anticorpi monoclonali:

Confezione di due flaconcini da 20 mL in vetro trasparente di tipo 1 con tappo in gomma butilica con un flaconcino contenente 1 332 mg di casirivimab in 11,1 mL di soluzione e un flaconcino contenente 1 332 mg di imdevimab in 11,1 mL di soluzione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione di Ronapreve per l'infusione endovenosa

Ronapreve deve essere preparato da un operatore sanitario con tecnica asettica:

1. Estrarre i flaconcini di casirivimab e imdevimab dal frigorifero e attendere circa 20 minuti affinché raggiungano la temperatura ambiente prima della preparazione.
   - Non esporre al calore diretto.
   - Non agitare i flaconcini.
2. Prima della somministrazione, ispezionare visivamente i flaconcini di casirivimab e imdevimab per escludere la presenza di particolato o alterazione del colore. Se si osserva particolato o alterazione del colore, smaltire i flaconcini e utilizzare flaconcini nuovi.
   - La soluzione presente in ciascun flaconcino deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro.
3. Prendere una sacca preriempita per infusione endovenosa (in polivinilcloruro [PVC] o poliolefine [PO]) contenente 50 mL, 100 mL, 150 mL o 250 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di destrosio 50 mg/mL (5%).
4. Utilizzando una siringa e un ago sterili, aspirare il volume appropriato di casirivimab e imdevimab da ogni rispettivo flaconcino e iniettarlo in una sacca preriempita per infusione contenente una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%) (vedere paragrafo 4.2, Tabella 1).
5. Capovolgere la sacca per infusione manualmente e con delicatezza per miscelare il contenuto. Non agitare.
6. Ronapreve è privo di conservanti, pertanto la soluzione diluita per infusione deve essere somministrata immediatamente.

Somministrazione di Ronapreve mediante infusione endovenosa

- Reperire il materiale necessario per l'infusione:
  - set per infusione in polivinilcloruro (PVC), PVC rivestito in polietilene (PE) o poliuretano (PU);
  - filtro in linea o aggiuntivo da 0,2-5 µm con membrana in polietersulfone (PES), polisulfone (PSU) o poliammide (PA) per somministrazione endovenosa.
- Collegare il set per infusione alla sacca per infusione endovenosa.
- Effettuare il priming del set per infusione.
- Somministrare l'intera soluzione per infusione presente nella sacca via pompa o per gravità, attraverso una linea endovenosa contenente un filtro sterile, in linea o aggiuntivo, da 0,2-5 µm con membrana in PES, PSU o PA per somministrazione endovenosa.
- La soluzione per infusione preparata non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri medicinali. La compatibilità dell'iniezione di casirivimab e imdevimab con soluzioni e medicinali per infusione endovenosa diversi da una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di destrosio 50 mg/mL (5%) non è nota.
- Una volta completata l'infusione, effettuare il lavaggio del set per infusione con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di destrosio 50 mg/mL (5%) allo scopo di garantire l'erogazione della dose richiesta.
- Il monitoraggio dei pazienti dopo l'infusione endovenosa deve essere effettuato in base alla pratica clinica locale.

Preparazione di Ronapreve per iniezione sottocutanea

Estrarre i flaconcini di casirivimab e imdevimab dal frigorifero e attendere circa 20 minuti affinché raggiungano la temperatura ambiente prima della preparazione.
Non esporre al calore diretto.
Non agitare i flaconcini.

Prima della somministrazione, ispezionare visivamente i flaconcini di casirivimab e imdevimab per escludere la presenza di particolato o alterazione del colore. Se si osserva particolato o alterazione del colore, smaltire i flaconcini e utilizzare flaconcini nuovi. La soluzione presente in ciascun flaconcino deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro.

1. Ronapreve deve essere preparato utilizzando il numero appropriato di siringhe (vedere paragrafo 4.2, Tabella 3). Prendere delle siringhe da 3 mL o 5 mL in polipropilene con raccordo Luer-Lock e degli aghi di trasferimento con calibro da 21 G.
2. Utilizzando una siringa e un ago sterili, aspirare il volume appropriato di casirivimab e imdevimab da ogni rispettivo flaconcino in ciascuna siringa (vedere paragrafo 4.2, Tabella 3) per un totale di 4 siringhe per la dose totale combinata da 1 200 mg e per un totale di 2 siringhe per la dose totale combinata da 600 mg. Conservare il prodotto residuo come indicato nel paragrafo 6.3
3. Sostituire l'ago di trasferimento da 21 G con un ago da 25 o 27 G per iniezione sottocutanea.
4. Ronapreve è privo di conservanti, pertanto le siringhe preparate devono essere somministrate immediatamente. Se non è possibile somministrarle immediatamente, conservare le siringhe preparate di casirivimab e imdevimab a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per non più di 72 ore oppure a temperatura ambiente fino a 25 °C per non più di 24 ore. Se le siringhe vengono refrigerate, riportarle a temperatura ambiente attendendo circa 10-15 minuti prima della somministrazione.

Somministrazione di Ronapreve mediante iniezione sottocutanea

- Per la somministrazione di una dose da 1 200 mg di Ronapreve (600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab), reperire 4 siringhe (vedere paragrafo 4.2, Tabella 3) e preparare le iniezioni sottocutanee.

- Per la somministrazione di una dose da 600 mg di Ronapreve (300 mg di casirivimab e 300 mg di imdevimab), reperire 2 siringhe (vedere paragrafo 4.2, Tabella 3) e preparare le iniezioni sottocutanee.
- Dato il volume da somministrare, effettuare le iniezioni sottocutanee consecutivamente, in sedi corporee distinte (nella regione superiore delle cosce, nella parte superiore esterna delle braccia o nell'addome, evitando i 5 cm intorno all'ombelico e il girovita).

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
Attenersi rigorosamente ai seguenti punti riguardanti l'uso e lo smaltimento delle siringhe e di altri materiali sanitari appuntiti e taglienti:
- gli aghi e le siringhe non devono mai essere riutilizzati
- tutti gli aghi e le siringhe usati devono essere gettati in un apposito contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti e taglienti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1601/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 novembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, https://www.ema.europa.eu/en.

ALLEGATO II

A. PRODUTTOR(E)I DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Stati Uniti d'America

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA – Monodose

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ronapreve 300 mg + 300 mg soluzione iniettabile o per infusione
casirivimab/imdevimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 300 mg/2,5 mL di casirivimab (120 mg/mL).
Un flaconcino contiene 300 mg/2,5 mL di imdevimab (120 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione
300 mg/2,5 mL
2 flaconcini da 2,5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso o sottocutaneo.
Uso endovenoso: casirivimab e imdevimab devono essere somministrati insieme.
Uso sottocutaneo: casirivimab e imdevimab devono essere somministrati consecutivamente.
Prodotto monouso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare. **Non agitare i flaconcini.** Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggerli dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1601/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO DI CASIRIVIMAB – Flaconcino monodose

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ronapreve 300 mg + 300 mg soluzione iniettabile o per infusione
casirivimab
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

300 mg/2,5 mL

6. ALTRO

Da somministrare con imdevimab

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO DI IMDEVIMAB – Flaconcino monodose

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ronapreve 300 mg + 300 mg soluzione iniettabile o per infusione
imdevimab
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

300 mg/2,5 mL

6. ALTRO

Da somministrare con casirivimab

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA – Multidose

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL soluzione iniettabile o per infusione
casirivimab/imdevimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino multidose contiene 1 332 mg/11,1 mL di casirivimab (120 mg/mL).
Un flaconcino multidose contiene 1 332 mg/11,1 mL di imdevimab (120 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione
1 332 mg/ 11,1 mL
2 flaconcini multidose da 11,1 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso o sottocutaneo.
Uso endovenoso: casirivimab e imdevimab devono essere somministrati insieme.
Uso sottocutaneo: casirivimab e imdevimab devono essere somministrati consecutivamente.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare. **Non agitare i flaconcini.** Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggerli dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1601/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO DI CASIRIVIMAB – Flaconcino multidose

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL soluzione iniettabile o per infusione
casirivimab
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 332 mg/11,1 mL

6. ALTRO

Da somministrare con imdevimab

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO DI IMDEVIMAB – Flaconcino multidose

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL soluzione iniettabile o per infusione
imdevimab
e.v./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 332 mg/11,1 mL

6. ALTRO

Da somministrare con casirivimab

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Ronapreve 300 mg + 300 mg soluzione iniettabile o per infusione

casirivimab e imdevimab

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ronapreve e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Ronapreve
3. Come viene somministrato Ronapreve
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ronapreve
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Ronapreve e a cosa serve

Cos'è Ronapreve

Ronapreve è costituito dai principi attivi "casirivimab" e "imdevimab", un tipo di proteine chiamate "anticorpi monoclonali".

A cosa serve Ronapreve

Ronapreve è usato per trattare gli adulti e gli adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, affetti da COVID-19 che non necessitano di ossigenoterapia per trattare COVID-19,e sono a maggior rischio di sviluppare forme gravi della malattia in base alla valutazione del medico.

Ronapreve è usato per prevenire COVID-19 in pazienti adulti e in adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg che richiedono ossigenoterapia per il trattamento di COVID-19 e che sono risultati negativi agli anticorpi (proteine del sistema immunitario) contro COVID-19 .

Ronapreve è usato per prevenire COVID-19 in pazienti adulti e in adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg.

Come funziona Ronapreve

Ronapreve si lega alla cosiddetta "proteina spike" presente sulla superficie del coronavirus, impedendo a quest'ultimo di penetrare e diffondersi nelle cellule.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Ronapreve

Non le deve essere somministrato Ronapreve

- se è allergico a casirivimab, imdevimab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se questo è il suo caso, informi quanto prima il medico o l'infermiere.

Avvertenze e precauzioni

Questo medicinale può causare reazioni allergiche o reazioni a seguito dell'infusione/iniezione, i cui segni e sintomi sono elencati nel paragrafo 4. Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi di questi segni o sintomi.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini di età inferiore a 12 anni né ad adolescenti che pesano meno di 40 kg.

Altri medicinali e Ronapreve

Prima di ricevere Ronapreve, informi il medico o l'infermiere che glielo somministrerà se sta usando o ha recentemente usato qualsiasi altro medicinale.

Dopo la somministrazione di Ronapreve:

- informi il medico, l'infermiere o il farmacista che le è stato somministrato questo medicinale per trattare o prevenire COVID-19;
- informi il medico, l'infermiere o il farmacista che le è stato somministrato questo medicinale, se deve sottoporsi alla vaccinazione anti-COVID-19.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico o l'infermiere se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza.

- Le informazioni disponibili non sono sufficienti per stabilire con certezza se l'uso di questo medicinale in gravidanza sia sicuro.
- Questo medicinale sarà somministrato solo se i potenziali benefici del trattamento superano i potenziali rischi per la madre e per il feto.

Informi il medico o l'infermiere se sta allattando con latte materno.

- Non è noto se questo medicinale passi nel latte materno umano o quali effetti possa avere sul bambino o sulla produzione del latte.
- Il medico la aiuterà a decidere se continuare l'allattamento o iniziare la terapia con questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Si ritiene che questo medicinale non abbia effetti sulla capacità di guidare.

3. Come viene somministrato Ronapreve

Qual è la dose raccomandata?

La dose raccomandata per il trattamento di COVID-19 dipenderà dalla gravità della malattia.

Negli adulti e negli adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, che non necessitano di ossigenoterapia, la dose raccomandata per il trattamento di COVID-19 è pari a 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab.

Negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, che necessitano di ossigenoterapia, la dose raccomandata per il trattamento di COVID-19 è pari a 4 000 mg di casirivimab e 4 000 mg di imdevimab.

Negli adulti e negli adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, la dose raccomandata per la profilassi di COVID-19 è pari a 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab

Negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, la dose raccomandata per la profilassi continua di COVID-19 è pari a 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab per la dose iniziale, e a 300 mg di casirivimab e 300 mg di imdevimab per le dosi successive somministrate una volta ogni quattro settimane.

Come viene somministrato questo medicinale?

Casirivimab e imdevimab possono essere somministrati insieme in un'unica infusione endovenosa (infusione goccia a goccia in una vena) della durata di circa 20-60 minuti. Nei pazienti che non richiedono ossigenoterapia, il medicinale può essere somministrato anche come iniezione , qualora l'infusione comporti un ritardo nel trattamento, mediante iniezioni sotto la pelle consecutive, somministrate immediatamente una dopo l'altra in sedi corporee distinte. Il medico o l'infermiere deciderà per quanto tempo monitorarla dopo la somministrazione del medicinale allo scopo di rilevare la comparsa di eventuali effetti indesiderati.

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con l'uso di Ronapreve sono stati segnalati gli effetti indesiderati di seguito riportati.

Reazioni a seguito dell'infusione

Informi immediatamente il medico se durante o dopo l'infusione manifesta uno qualsiasi dei segni di seguito elencati, indicativi di una reazione allergica o di un'altra reazione all'infusione. L'infusione potrebbe dover essere rallentata, sospesa o interrotta definitivamente e potrebbe risultare necessaria la somministrazione di altri medicinali per trattare i sintomi. I segni e sintomi di una reazione allergica o di una reazione all'infusione possono includere:

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- sensazione di malessere (nausea)
- brividi
- capogiro
- rossore
- prurito
- respirazione inusualmente veloce
- eruzione cutanea

Rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000
- grave reazione allergica (anafilassi)
- reazioni allergiche
- eruzione cutanea associata a prurito

Altri effetti collaterali riportati (frequenza non nota):
- svenimenti che possono essere accompagnati da spasmi muscolari o contrazioni

Reazioni a seguito dell'iniezione sottocutanea (sotto la pelle)

Informi immediatamente il medico se dopo le iniezioni manifesta uno qualsiasi dei segni di una reazione di seguito elencati.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- rossore, formazione di lividi, gonfiore, dolore o eruzione cutanea associata a prurito nel sito di iniezione.

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- capogiro
- gonfiore dei linfonodi vicini al sito di iniezione.

Rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000
- prurito

Altri effetti collaterali riportati (frequenza non nota):
- svenimenti che possono essere accompagnati da spasmi muscolari o contrazioni

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ronapreve

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Ronapreve sarà conservato dagli operatori sanitari presso l'ospedale o la clinica alle seguenti condizioni:
- **Prima dell'uso**, conservare la soluzione concentrata di Ronapreve, nella confezione chiusa, in frigorifero fino al giorno in cui servirà usarla. Prima di diluirla, lasciare che la soluzione concentrata raggiunga la temperatura ambiente.
- **Dopo la diluizione**, Ronapreve deve essere immediatamente utilizzato. Se necessario, le sacche di soluzione diluita possono essere conservate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per non più di 72 ore oppure a temperatura ambiente fino a 25 °C per non più di 20 ore. Se la soluzione per l'infusione viene refrigerata, riportarla a temperatura ambiente attendendo circa 30 minuti prima della somministrazione.
- Le siringhe preparate devono essere utilizzate immediatamente. Se necessario, conservarle a una temperatura compresa tra 2 ºC e 8 ºC per non più di 72 ore oppure a temperatura ambiente fino a 25 ºC per non più di 24 ore. Se le siringhe vengono refrigerate, riportarle a temperatura ambiente attendendo circa 10-15 minuti prima della somministrazione.

Non usi questo medicinale se nota la presenza di particelle o un'alterazione del colore.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ronapreve

- I principi attivi sono casirivimab e imdevimab. Ogni flaconcino monouso da 6 mL contiene 300 mg di casirivimab o 300 mg di imdevimab.
- Gli altri componenti sono L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Ronapreve e contenuto della confezione

Ronapreve è una soluzione iniettabile o per infusione da limpida a leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro. Ronapreve è disponibile in scatole contenenti 2 flaconcini per confezione, un flaconcino per ogni principio attivo.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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
(See Ireland)

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

Ireland
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
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1 200

United Kingdom (Northern Ireland)
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, https://www.ema.europa.eu/en

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari. Consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto per ulteriori informazioni.

Istruzioni per gli operatori sanitari

Ronapreve 300 mg + 300 mg soluzione iniettabile o per infusione

Casirivimab e imdevimab devono essere somministrati insieme in un'unica infusione endovenosa (dopo diluizione) o mediante iniezioni sottocutanee consecutive

Casirivimab:
Ogni flaconcino monouso contiene 300 mg di casirivimab per 2,5 mL (120 mg/mL) sotto forma di soluzione da limpida a leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro.

Imdevimab:
Ogni flaconcino monouso contiene 300 mg di imdevimab per 2,5 mL (120 mg/mL) sotto forma di soluzione da limpida a leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro.

Riassunto del trattamento e della profilassi

Ronapreve è indicato per:
- il trattamento di COVID-19 negli adulti e negli adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19.
- il trattamento di COVID-19 negli adulti e negli adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, sottoposti a ossigenoterapia supplementare, che sono risultati negativi al test anticorpale per SARS-CoV-2.

- la profilassi di COVID-19 in pazienti adulti e in adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg.

Sulla base delle indicazioni cliniche, la dose raccomandata è:
- 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab oppure
- 4 000 mg di casirivimab e 4 000 mg di imdevimab oppure
- 300 mg di casirivimab e 300 mg di imdevimab.

Preparazione della somministrazione tramite infusione endovenosa

La soluzione concentrata di Ronapreve deve essere diluita per l'infusione con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di destrosio 50 mg/mL (5%) in condizioni di asepsi. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

1. Estrarre i flaconcini di casirivimab e imdevimab dal frigorifero e attendere circa 20 minuti affinché raggiungano la temperatura ambiente prima della preparazione. Non esporre al calore diretto. Non agitare i flaconcini.
2. Prima della somministrazione, ispezionare visivamente i flaconcini di casirivimab e imdevimab per escludere la presenza di particolato o alterazione del colore. Se si osserva particolato o alterazione del colore, smaltire i flaconcini e utilizzare flaconcini nuovi.
   - La soluzione presente in ciascun flaconcino deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro.
3. Prendere una sacca preriempita per infusione endovenosa (in polivinilcloruro [PVC] o poliolefina [PO])) contenente 50 mL, 100 mL, 150 mL o 250 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%).

4. Utilizzando una siringa e un ago sterili, aspirare il volume appropriato di casirivimab e imdevimab da ogni rispettivo flaconcino e iniettarlo in una sacca preriempita per infusione contenente una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%) (vedere Tabelle 1 e 2).
5. Capovolgere la sacca per infusione manualmente e con delicatezza per miscelare il contenuto. Non agitare.
6. Ronapreve è privo di conservanti, pertanto la soluzione diluita per infusione deve essere somministrata immediatamente.
   - Se non è possibile somministrarla immediatamente, conservare la soluzione diluita di casirivimab e imdevimab a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per non più di 72 ore oppure a temperatura ambiente fino a 25 °C per non più di 20 ore. Se la soluzione per l'infusione viene refrigerata, riportarla a temperatura ambiente attendendo circa 30 minuti prima della somministrazione.

Tabella 1: Istruzioni per la diluizione ed infusione endovenosa raccomandate per casirivimab 600 mg e imdevimab 600 mg o casirivimab 300 mg e imdevimab 300 mg

Indicazione	**Dimensione della sacca preriempita per infusione da cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%)**	**Dose di Ronapreve**	**Volume totale per 1 dose**	**Volume da prelevare da ogni rispettivo flaconcino e da iniettare in un'unica sacca preriempita per infusione da 50-250 mL, contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%), per la somministrazione concomitante**	**Tempo minimo di infusione**
Trattamento (pazienti non sottoposti a ossigenoterapia supplementare), profilassi post-esposizione (dose singola), profilassi pre-esposizione (dose iniziale)	50 mL, 100 mL, 150 mL	600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab	10 mL	2,5 mL da due flaconcini monouso da 300 mg di casirivimab 2,5 mL da due flaconcini monouso da 300 mg di imdevimab	20 minuti
	250 mL				30 minuti
Profilassi pre-esposizione (dosi ripetute)	50 mL, 100 mL, 150 mL	300 mg di casirivimab e 300 mg di imdevimab	5 mL	2,5 mL da un flaconcino monouso da 300 mg di casirivimab 2,5 mL da un flaconcino monouso da 300 mg di imdevimab	20 minuti
	250 mL				30 minuti

Tabella 2: Istruzioni per la diluizione ed infusione endovenosa raccomandate per casirivimab 4 000 mg e imdevimab 4 000 mg

Indicazione	**Dimensione della sacca preriempita per infusione da cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%)**	**Dose di Ronapreve**	**Volume totale per 1 dose**	**Volume da prelevare da ogni rispettivo flaconcino e da iniettare in un'unica sacca preriempita per infusione da 250 mL, contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%), per la somministrazione concomitante**	**Tempo minimo di infusione**
Trattamento (pazienti sottoposti a ossigenoterapia supplementare)	250 mL*	4 000 mg di casirivimab e 4 000 mg di imdevimab	66.6 mL	33,3 mL totali da flaconcini monouso da 300 mg di casirivimab 33,3 mL totali da flaconcini monouso da 300 mg di imdevimab	60 minuti

* Prelevare ed eliminare 66,6 mL di cloruro di sodio 9 mg/ mL (0,9%) o destrosio 50 mg/ mL (5%) dalla sacca di infusione prima di aggiungere casirivimab e imdevimab

<u>Somministrazione mediante infusione endovenosa</u>

Ronapreve soluzione per infusione deve essere somministrato da un operatore sanitario qualificato con tecnica asettica.

- Reperire il materiale necessario per l'infusione:
  - set per infusione in polivinilcloruro (PVC), PVC rivestito in polietilene (PE) o poliuretano (PU).
  - filtro in linea o aggiuntivo da 0,2-5 µm con membrana in polietersulfone (PES), polisulfone (PSU) o poliammide (PA) per somministrazione endovenosa.
- Collegare il set per infusione alla sacca per infusione endovenosa.
- Effettuare il priming del set per infusione.
- Somministrare l'intera soluzione per l'infusione presente nella sacca via pompa o per gravità, attraverso una linea endovenosa contenente un filtro sterile, in linea o aggiuntivo, da 0,2-5 µm con membrana in polietersulfone, polisulfone o poliammide per somministrazione endovenosa.
- L'infusione deve essere somministrata nell'arco di 20-60 minuti. La velocità di infusione può essere rallentata oppure l'infusione può essere sospesa o interrotta definitivamente se il paziente sviluppa qualsiasi segno di eventi correlati all'infusione o altre reazioni avverse.
- La soluzione per infusione preparata non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri medicinali. La compatibilità dell'iniezione di casirivimab e imdevimab con soluzioni e medicinali per infusione endovenosa diversi da una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di destrosio 50 mg/mL (5%) non è nota.

- Una volta completata l'infusione, effettuare il lavaggio del set per infusione con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o con una soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%) allo scopo di garantire l'erogazione della dose richiesta.

Preparazione dell'iniezione sottocutanea

Estrarre i flaconcini di casirivimab e imdevimab dal frigorifero e attendere circa 20 minuti affinché raggiungano la temperatura ambiente prima della preparazione. Non esporre al calore diretto. Non agitare i flaconcini.

Prima della somministrazione, ispezionare visivamente i flaconcini di casirivimab e imdevimab per escludere la presenza di particolato o alterazione del colore. Se si osserva particolato o alterazione del colore, smaltire i flaconcini e utilizzare flaconcini nuovi. La soluzione presente in ciascun flaconcino deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro.

1. Ronapreve deve essere preparato utilizzando il numero appropriato di siringhe (vedere Tabella 3). Prendere delle siringhe da 3 mL o 5 mL in polipropilene con raccordo Luer-Lock e degli aghi di trasferimento con calibro da 21 G.
2. Utilizzando una siringa e un ago sterili, aspirare il volume appropriato di casirivimab e imdevimab da ogni rispettivo flaconcino in ciascuna siringa (vedere Tabella 3) per un totale di 4 siringhe per la dose totale combinata da 1 200 mg e per un totale di 2 siringhe per la dose totale combinata da 600 mg. Conservare il prodotto residuo come indicato.
3. Sostituire l'ago di trasferimento da 21 G con un ago da 25 o 27 G per iniezione sottocutanea.
4. Ronapreve è privo di conservanti, pertanto le siringhe preparate devono essere somministrate immediatamente. Se non è possibile somministrarle immediatamente, conservare le siringhe preparate di casirivimab e imdevimab a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per non più di 72 ore oppure a temperatura ambiente fino a 25 °C per non più di 24 ore. Se le siringhe vengono refrigerate, riportarle a temperatura ambiente attendendo circa 10-15 minuti prima della somministrazione.

Tabella 3: Preparazione di 600 mg casirivimab e 600 mg imdevimab o casirivimab 300 mg e imdevimab 300 mg per iniezione sottocutanea

Indicazione	**Dose di Ronapreve**	**Volume totale per 1 dose**	**Volume da prelevare da ogni rispettivo flaconcino per preparare 4 siringhe**
Trattamento (pazienti non sottoposti a ossigenoterapia supplementare), profilassi post-esposizione (dose singola), profilassi pre-esposizione (dose iniziale)	600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab	10 mL	2,5 mL da due flaconcini monouso da 300 mg di casirivimab 2,5 mL da due flaconcini monouso da 300 mg di imdevimab
Indicazione	**Dose di Ronapreve**	**Volume totale per 1 dose**	**Volume da prelevare da ogni rispettivo flaconcino per preparare 2 siringhe**
Profilassi pre-esposizione (dosi ripetute)	300 mg di casirivimab e 300 mg di imdevimab	5 mL	2,5 mL da un flaconcino monouso da 300 mg di casirivimab 2,5 mL da un flaconcino monouso da 300 mg di imdevimab

<u>Somministrazione dell'iniezione sottocutanea</u>

- Per la somministrazione di una dose da 1 200 mg di Ronapreve (600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab), reperire 4 siringhe (vedere Tabella 3) e preparare le iniezioni sottocutanee.
- Per la somministrazione di una dose da 600 mg di Ronapreve (300 mg di casirivimab e 300 mg di imdevimab), reperire 2 siringhe (vedere Tabella 3) e preparare le iniezioni sottocutanee.
- Dato il volume da somministrare, le iniezioni sottocutanee di casirivimab e di imdevimab devono essere effettuate consecutivamente, in sedi corporee distinte (nella regione superiore delle cosce, nella parte superiore esterna delle braccia o nell'addome, evitando i 5 cm intorno all'ombelico e il girovita).

Monitoraggio e segnalazione degli effetti indesiderati

- Il monitoraggio dei pazienti per rilevare l'insorgenza di eventuali effetti indesiderati durante e dopo l'infusione o l'iniezione deve essere effettuato in base all'abituale pratica clinica. La velocità di infusione può essere rallentata oppure l'infusione può essere interrotta se il paziente sviluppa qualsiasi segno di eventi correlati all'infusione o altri eventi avversi. In caso di comparsa di segni o sintomi di una reazione da ipersensibilità clinicamente significativa o di anafilassi, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta e deve essere istituita un'appropriata terapia farmacologia e/o di supporto.
- La segnalazione degli effetti indesiderati deve avvenire tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

Conservazione

- **Prima dell'uso**, conservare i flaconcini di casirivimab e imdevimab in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, fino al giorno in cui servirà usarli. Non utilizzare dopo la data di scadenza, riportata sulle etichette/confezioni dei flaconcini dopo la dicitura Scad.
- I concentrati di casirivimab e imdevimab sono soluzioni da limpide a leggermente opalescenti e da incolore a giallo pallido.
- **Prima della diluizione**, riportare i flaconcini di casirivimab e imdevimab a temperatura ambiente (fino a 25 °C).
- **Dopo la perforazione iniziale del flaconcino da 6 mL**, il medicinale deve essere usato immediatamente e il prodotto inutilizzato deve essere smaltito.
- **Una volta diluito**, Ronapreve deve essere somministrato immediatamente. Se necessario, le sacche di soluzione diluita possono essere conservate per un massimo di 20 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C) oppure a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per non più di 72 ore. Da un punto di vista microbiologico la soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità diretta dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL soluzione iniettabile oper infusione

casirivimab e imdevimab

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ronapreve e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Ronapreve
3. Come viene somministrato Ronapreve
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ronapreve
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Ronapreve e a cosa serve

Cos'è Ronapreve

Ronapreve è costituito dai principi attivi "casirivimab" e "imdevimab", un tipo di proteine chiamate "anticorpi monoclonali".

A cosa serve Ronapreve

Ronapreve è usato per trattare gli adulti e gli adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni con peso corporeo di almeno 40 kg, affetti da COVID-19 che non necessitano di ossigenoterapia per trattare COVID-19, e sono a maggior rischio di sviluppare forme gravi della malattia in base alla valutazione del medico.

Ronapreve è usato per prevenire COVID-19 in pazienti adulti e in adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, che richiedono ossigenoterapia per il trattamento di COVID-19 e che sono risultati negativi agli anticorpi (proteine del sistema immunitario) contro COVID-19 .

Ronapreve è usato per prevenire COVID-19 in pazienti adulti e in adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con peso corporeo di almeno 40 kg.

Come funziona Ronapreve

Ronapreve si lega alla cosiddetta "proteina spike" presente sulla superficie del coronavirus, impedendo a quest'ultimo di penetrare e diffondersi nelle cellule.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Ronapreve

Non le deve essere somministrato Ronapreve

- se è allergico a casirivimab, imdevimab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se questo è il suo caso, informi quanto prima il medico o l'infermiere.

Avvertenze e precauzioni

Questo medicinale può causare reazioni allergiche o reazioni a seguito dell'infusione/iniezione, i cui segni e sintomi sono elencati nel paragrafo 4. Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi di questi segni o sintomi.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini di età inferiore a 12 anni né ad adolescenti che pesano meno di 40 kg.

Altri medicinali e Ronapreve

Prima di ricevere Ronapreve, informi il medico o l'infermiere che glielo somministrerà se sta usando o ha recentemente usato qualsiasi altro medicinale.

Dopo la somministrazione di Ronapreve:

- informi il medico, l'infermiere o il farmacista che le è stato somministrato questo medicinale per trattare o prevenire COVID-19;
- informi il medico, l'infermiere o il farmacista che le è stato somministrato questo medicinale, se deve sottoporsi alla vaccinazione anti-COVID-19.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico o l'infermiere se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza.

- Le informazioni disponibili non sono sufficienti per stabilire con certezza se l'uso di questo medicinale in gravidanza sia sicuro.
- Questo medicinale sarà somministrato solo se i potenziali benefici del trattamento superano i potenziali rischi per la madre e per il feto.

Informi il medico o l'infermiere se sta allattando con latte materno.

- Non è noto se questo medicinale passi nel latte materno umano o quali effetti possa avere sul bambino o sulla produzione del latte.
- Il medico la aiuterà a decidere se continuare l'allattamento o iniziare la terapia con questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Si ritiene che questo medicinale non abbia effetti sulla capacità di guidare.

3. Come viene somministrato Ronapreve

Qual è la dose raccomandata?

La dose raccomandata per il trattamento di COVID-19 dipenderà dalla gravità della malattia.

Negli adulti e negli adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, che non necessitano di ossigenoterapia, la dose raccomandata per il trattamento di COVID-19 è pari a 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab.

Negli adulti e negli adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, che necessitano di ossigenoterapia, la dose raccomandata per il trattamento di COVID-19 è pari a 4000 mg di casirivimab e 4 000 mg di imdevimab.

Negli adulti e negli adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, la dose raccomandata per la profilassi di COVID-19 è pari a 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab

Negli adulti e negli adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, la dose raccomandata per la profilassi continua di COVID-19 è pari a 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab per la dose iniziale, e a 300 mg di casirivimab e 300 mg di imdevimab per le dosi successive somministrate una volta ogni quattro settimane.

Come viene somministrato questo medicinale?

Casirivimab e imdevimab possono essere somministrati insieme in un'unica infusione endovenosa (infusione goccia a goccia in una vena) della durata di circa 20-60 minuti. Nei pazienti che non richiedono ossigenoterapia, il medicinale può essere somministrato anche come iniezione, qualora l'infusione comporti un ritardo nel trattamento, mediante iniezioni sotto la pelle consecutive, somministrate immediatamente una dopo l'altra in sedi corporee distinte. Il medico o l'infermiere deciderà per quanto tempo monitorarla dopo la somministrazione del medicinale allo scopo di rilevare la comparsa di eventuali effetti indesiderati.

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con l'uso di Ronapreve sono stati segnalati gli effetti indesiderati di seguito riportati.

Reazioni a seguito dell'infusione

Informi immediatamente il medico se durante o dopo l'infusione manifesta uno qualsiasi dei segni di seguito elencati, indicativi di una reazione allergica o di un'altra reazione all'infusione. L'infusione potrebbe dover essere rallentata, sospesa o interrotta definitivamente e potrebbe risultare necessaria la somministrazione di altri medicinali per trattare i sintomi. I segni e sintomi di una reazione allergica o di una reazione all'infusione possono includere:

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- sensazione di malessere (nausea)
- brividi
- capogiro
- rossore
- prurito
- respirazione inusualmente veloce
- eruzione cutanea

Rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000
- grave reazione allergica (anafilassi)
- reazioni allergiche

- eruzione cutanea associata a prurito

Altri effetti collaterali riportati (frequenza non nota):
- svenimenti che possono essere accompagnati da spasmi muscolari o contrazioni

Reazioni a seguito dell'iniezione sottocutanea (sotto la pelle)

Informi immediatamente il medico se dopo le iniezioni manifesta uno qualsiasi dei segni di una reazione di seguito elencati.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- rossore, formazione di lividi, gonfiore, dolore o eruzione cutanea associata a prurito nel sito di iniezione.

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- capogiro
- gonfiore dei linfonodi vicini al sito di iniezione.

Rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000
- prurito

Altri effetti collaterali riportati (frequenza non nota):
- svenimenti che possono essere accompagnati da spasmi muscolari o contrazioni

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ronapreve

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Ronapreve sarà conservato dagli operatori sanitari presso l'ospedale o la clinica alle seguenti condizioni:
- **Prima dell'uso**, conservare la soluzione concentrata di Ronapreve, nella confezione chiusa, in frigorifero fino al giorno in cui servirà usarla. Prima di diluirla, lasciare che la soluzione concentrata raggiunga la temperatura ambiente.
- **Dopo la diluizione**, Ronapreve deve essere immediatamente utilizzato. Se necessario, le sacche di soluzione diluita possono essere conservate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per non più di 72 ore oppure a temperatura ambiente fino a 25 °C per non più di 20 ore. Se la soluzione per l'infusione viene refrigerata, riportarla a temperatura ambiente attendendo circa 30 minuti prima della somministrazione.
- Le siringhe preparate devono essere utilizzate immediatamente. Se necessario, conservarle a una temperatura compresa tra 2 ºC e 8 ºC per non più di 72 ore oppure a temperatura ambiente fino a 25 ºC per non più di 24 ore. Se le siringhe vengono refrigerate, riportarle a temperatura ambiente attendendo circa 10-15 minuti prima della somministrazione.

Non usi questo medicinale se nota la presenza di particelle o un'alterazione del colore.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ronapreve

- I principi attivi sono casirivimab e imdevimab. Ogni flaconcino multidose da 20 mL contiene 1 332 mg di casirivimab o 1 332 mg di imdevimab.
- Gli altri componenti sono L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Ronapreve e contenuto della confezione

Ronapreve è una soluzione iniettabile o per infusione da limpida a leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro. Ronapreve è disponibile in scatole contenenti 2 flaconcini per confezione, un flaconcino per ogni principio attivo.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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
(See Ireland)

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

Ireland
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
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1 200

United Kingdom (Northern Ireland)
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, https://www.ema.europa.eu/en

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali

---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari. Consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto per ulteriori informazioni.

Istruzioni per gli operatori sanitari

Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL soluzione iniettabile o per infusione

Casirivimab e imdevimab devono essere somministrati insieme in un'unica infusione endovenosa (dopo diluizione) o mediante iniezioni sottocutanee consecutive

Casirivimab:
Ogni flaconcino multidose contiene 1 332 mg di casirivimab per 11,1 mL (120 mg/mL) sotto forma di soluzione da limpida a leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro.

Imdevimab:
Ogni flaconcino multidose contiene 1 332 mg di imdevimab per 11,1 mL (120 mg/mL) sotto forma di soluzione da limpida a leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro.

Riassunto del trattamento e della profilassi

Ronapreve è indicato per:
- il trattamento di COVID-19 negli adulti e negli adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19.
- il trattamento di COVID-19 negli adulti e negli adolescenti, di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, sottoposti a ossigenoterapia supplementare, che sono risultati negativi al test anticorpale per SARS-CoV-2.
- la profilassi di COVID-19 in pazienti adulti e in adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg.

Sulla base delle indicazioni cliniche, la dose raccomandata è:
- 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab oppure
- 4 000 mg di casirivimab e 4 000 mg di imdevimab oppure
- 300 mg di casirivimab e 300 mg di imdevimab.

Preparazione della somministrazione tramite infusione endovenosa

La soluzione concentrata di Ronapreve deve essere diluita per l'infusione con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di destrosio 50 mg/mL (5%) in condizioni di asepsi. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

1. Estrarre i flaconcini di casirivimab e imdevimab dal frigorifero e attendere circa 20 minuti affinché raggiungano la temperatura ambiente prima della preparazione. Non esporre al calore diretto. Non agitare i flaconcini.
2. Prima della somministrazione, ispezionare visivamente i flaconcini di casirivimab e imdevimab per escludere la presenza di particolato o alterazione del colore. Se si osserva particolato o alterazione del colore, smaltire i flaconcini e utilizzare flaconcini nuovi.
   - La soluzione presente in ciascun flaconcino deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro.
3. Prendere una sacca preriempita per infusione endovenosa (in polivinilcloruro [PVC] o poliolefina [PO])contenente 50 mL, 100 mL, 150 mL o 250 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%).

4. Utilizzando una siringa e un ago sterili, aspirare il volume appropriato di casirivimab e imdevimab da ogni rispettivo flaconcino e iniettarlo in una sacca preriempita per infusione contenente una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%) (vedere Tabelle 1 e 2).
5. Capovolgere la sacca per infusione manualmente e con delicatezza per miscelare il contenuto. Non agitare.
6. Ronapreve è privo di conservanti, pertanto la soluzione diluita per infusione deve essere somministrata immediatamente.
   - Se non è possibile somministrarla immediatamente, conservare la soluzione diluita di casirivimab e imdevimab a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per non più di 72 ore oppure a temperatura ambiente fino a 25 °C per non più di 20 ore. Se la soluzione per l'infusione viene refrigerata, riportarla a temperatura ambiente attendendo circa 30 minuti prima della somministrazione.

Tabella 1: Istruzioni per la diluizione ed infusione endovenosa raccomandate per casirivimab 600 mg e imdevimab 600 mg o casirivimab 300 mg e imdevimab 300 mg

Indicazione	**Dimensione della sacca preriempita per infusione da cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%)**	**Dose di Ronapreve**	**Volume totale per 1 dose**	**Volume da prelevare da ogni rispettivo flaconcino e da iniettare in un'unica sacca preriempita per infusione da 50-250 mL, contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%), per la somministrazione concomitante**	**Tempo minimo di infusione**
Trattamento (pazienti non sottoposti a ossigenoterapia supplementare), profilassi post-esposizione (dose singola), profilassi pre-esposizione (dose iniziale)	50 mL, 100 mL, 150 mL	600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab	10 mL	5 mL da un flaconcino multidose da 1 332 mg di casirivimab 5 mL da un flaconcino multidose da 1 332 mg di imdevimab	20 minuti
	250 mL				30 minuti
Profilassi pre-esposizione (dosi ripetute)	50 mL, 100 mL, 150 mL	300 mg di casirivimab e 300 mg di imdevimab	5 mL	2,5 mL da un flaconcino multidose da 1 332 mg di casirivimab 2,5 mL da un flaconcino multidose da 1 332 mg di imdevimab	20 minuti
	250 mL				30 minuti

Tabella 2: Istruzioni per la diluizione ed infusione endovenosa raccomandate per casirivimab 4 000 mg e imdevimab 4 000 mg

Indicazione	**Dimensione della sacca preriempita per infusione da cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%)**	**Dose di Ronapreve**	**Volume totale per 1 dose**	**Volume da prelevare da ogni rispettivo flaconcino e da iniettare in un'unica sacca preriempita per infusione preriempita da 250 mL, contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%), per la somministrazione concomitante**	**Tempo minimo di infusione**
Trattamento (pazienti sottoposti a ossigenoterapia supplementare)	250 mL*	4 000 mg di casirivimab e 4 000 mg di imdevimab	66.6 mL	11,1 mL totali da tre flaconcini multidose di 1 332 casirivimab 11,1 mL totali da tre flaconcini multidose di 1 332 imdevimab	60 minuti

* Prelevare ed eliminare 66,6 mL di cloruro di sodio 9 mg/ mL (0,9%) o destrosio 50 mg/ mL (5%) dalla sacca di infusione prima di aggiungere casirivimab e imdevimab

<u>Somministrazione mediante infusione endovenosa</u>

Ronapreve soluzione per infusione deve essere somministrato da un operatore sanitario qualificato con tecnica asettica.

- Reperire il materiale necessario per l'infusione:
  - set per infusione in polivinilcloruro (PVC), PVC rivestito in polietilene (PE) o poliuretano (PU),
  - filtro in linea o aggiuntivo da 0,2-5 µm con membrana in polietersulfone (PES), polisulfone (PSU) o poliammide (PA) per somministrazione endovenosa.
- Collegare il set per infusione alla sacca per infusione endovenosa.
- Effettuare il priming del set per infusione.
- Somministrare l'intera soluzione per l'infusione presente nella sacca via pompa o per gravità, attraverso una linea endovenosa contenente un filtro sterile, in linea o aggiuntivo, da 0,2-5 µm con membrana in polietersulfone, polisulfone o poliammide per somministrazione endovenosa.
- L'infusione deve essere somministrata nell'arco di 20-60 minuti. La velocità di infusione può essere rallentata oppure l'infusione può essere sospesa o interrotta definitivamente se il paziente sviluppa qualsiasi segno di eventi correlati all'infusione o altre reazioni avverse.
- La soluzione per infusione preparata non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri medicinali. La compatibilità dell'iniezione di casirivimab e imdevimab con soluzioni e medicinali per infusione endovenosa diversi da una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di destrosio 50 mg/mL (5%) non è nota.

- Una volta completata l'infusione, effettuare il lavaggio del set per infusione con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o con una soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%) allo scopo di garantire l'erogazione della dose richiesta.

Preparazione dell'iniezione sottocutanea

Estrarre i flaconcini di casirivimab e imdevimab dal frigorifero e attendere circa 20 minuti affinché raggiungano la temperatura ambiente prima della preparazione. Non esporre al calore diretto. Non agitare i flaconcini.

Prima della somministrazione, ispezionare visivamente i flaconcini di casirivimab e imdevimab per escludere la presenza di particolato o alterazione del colore. Se si osserva particolato o alterazione del colore, smaltire i flaconcini e utilizzare flaconcini nuovi. La soluzione presente in ciascun flaconcino deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro.

1. Ronapreve deve essere preparato utilizzando il numero appropriato di siringhe (vedere Tabella 3). Prendere delle siringhe da 3 mL o 5 mL in polipropilene con raccordo Luer-Lock e degli aghi di trasferimento con calibro da 21 G.
2. Utilizzando una siringa e un ago sterili, aspirare il volume appropriato di casirivimab e imdevimab da ogni rispettivo flaconcino in ciascuna siringa (vedere Tabella 3) per un totale di 4 siringhe per la dose totale combinata da 1 200 mg e per un totale di 2 siringhe per la dose totale combinata da 600 mg. Conservare il prodotto residuo come indicato.
3. Sostituire l'ago di trasferimento da 21 G con un ago da 25 o 27 G per iniezione sottocutanea.
4. Ronapreve è privo di conservanti, pertanto le siringhe preparate devono essere somministrate immediatamente. Se non è possibile somministrarle immediatamente, conservare le siringhe preparate di casirivimab e imdevimab a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per non più di 72 ore oppure a temperatura ambiente fino a 25 °C per non più di 24 ore. Se le siringhe vengono refrigerate, riportarle a temperatura ambiente attendendo circa 10-15 minuti prima della somministrazione.

Tabella 3: Preparazione di casirivimab 600 mg e imdevimab 600 mg o casirivimab 300 mg e imdevimab 300 mg per iniezione sottocutanea

Indicazione	**Dose di Ronapreve**	**Volume totale per 1 dose**	**Volume da prelevare da ogni rispettivo flaconcino per preparare 4 siringhe**
Trattamento (pazienti non sottoposti a ossigenoterapia supplementare), profilassi post-esposizione (dose singola), profilassi pre-esposizione (dose iniziale)	600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab	10 mL	2,5 mL (2x) da un flaconcino multidose da 1 332 mg di casirivimab 2,5 mL (2x) da un flaconcino multidose da 1 332 mg di imdevimab
Indicazione	**Dose di Ronapreve**	**Volume totale per 1 dose**	**Volume da prelevare da ogni rispettivo flaconcino per preparare 2 siringhe**
Profilassi pre-esposizione (dosi ripetute)	300 mg di casirivimab e 300 mg di imdevimab	5 mL	2,5 mL da un flaconcino multidose da 1 332 mg di casirivimab 2,5 mL da un flaconcino multidose da 1 332 mg di imdevimab

<u>Somministrazione dell'iniezione sottocutanea</u>

- Per la somministrazione di una dose da 1 200 mg di Ronapreve (600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab), reperire 4 siringhe (vedere Tabella 3) e preparare le iniezioni sottocutanee.
- Per la somministrazione di una dose da 600 mg di Ronapreve (300 mg di casirivimab e 300 mg di imdevimab), reperire 2 siringhe (vedere Tabella 3) e preparare le iniezioni sottocutanee.
- Dato il volume da somministrare, le iniezioni sottocutanee di casirivimab e di imdevimab devono essere effettuate consecutivamente, in sedi corporee distinte (nella regione superiore delle cosce, nella parte superiore esterna delle braccia o nell'addome, evitando i 5 cm intorno all'ombelico e il girovita).

Monitoraggio e segnalazione degli effetti indesiderati

- Il monitoraggio dei pazienti per rilevare l'insorgenza di eventuali effetti indesiderati durante e dopo l'infusione o l'iniezione deve essere effettuato in base all'abituale pratica clinica. La velocità di infusione può essere rallentata oppure l'infusione può essere interrotta se il paziente sviluppa qualsiasi segno di eventi correlati all'infusione o altri eventi avversi. In caso di comparsa di segni o sintomi di una reazione da ipersensibilità clinicamente significativa o di anafilassi, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta e deve essere istituita un'appropriata terapia farmacologia e/o di supporto.
- La segnalazione degli effetti indesiderati deve avvenire tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

Conservazione

- **Prima dell'uso**, conservare i flaconcini di casirivimab e imdevimab in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, fino al giorno in cui servirà usarli. Non utilizzare dopo la data di scadenza, riportata sulle etichette/confezioni dei flaconcini dopo la dicitura Scad.
- I concentrati di casirivimab e imdevimab sono soluzioni da limpide a leggermente opalescenti e da incolore a giallo pallido.
- **Prima della diluizione**, riportare i flaconcini di casirivimab e imdevimab a temperatura ambiente (fino a 25 °C).
- **Dopo la perforazione iniziale del flaconcino da 20 mL**, se non usato immediatamente, il medicinale nel flaconcino può essere conservato per 16 ore a temperatura ambiente fino a 25 °C oppure per 48 ore in frigorifero (a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C). L'uso in tempi e condizioni di conservazione diversi è sotto la diretta responsabilità dell'utilizzatore.
- **Una volta diluito**, Ronapreve deve essere somministrato immediatamente. Se necessario, le sacche di soluzione diluita possono essere conservate per un massimo di 20 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C) oppure a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per non più di 72 ore. Da un punto di vista microbiologico la soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità diretta dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate.