

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ronapreve 300 mg + 300 mg solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frascos para injetáveis para utilização única de 300 mg em embalagem conjunta

Cada frasco para injetáveis de casirivimab contém 300 mg de casirivimab em 2,5 ml (120 mg/ml).

Cada frasco para injetáveis de imdevimab contém 300 mg de imdevimab em 2,5 ml (120 mg/ml).

Casirivimab e imdevimab são dois anticorpos monoclonais humanos recombinantes IgG1, produzidos por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão.

Solução límpida a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo-pálida, com pH de 6,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ronapreve é indicado para:

- O tratamento da COVID-19, em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, que não necessitem de oxigénio suplementar e que apresentem risco aumentado de progressão para COVID-19 grave.
- O tratamento da COVID-19, em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg e que estejam a receber oxigénio suplementar, que apresentem resultado negativo num teste de anticorpos contra o SARS-CoV-2.
- A prevenção da COVID-19 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg.

A utilização de Ronapreve deve ter em consideração a informação sobre a atividade de Ronapreve contra variantes virais de preocupação. Ver secções 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

A administração deve ser realizada sob condições em que seja possível a gestão de reações de hipersensibilidade grave, como anafilaxia. Os indivíduos devem ser monitorizados após a administração de acordo com a prática clínica local.

Posologia

Tratamento

A dose em doentes que não necessitem de oxigénio suplementar é de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab administrados numa única perfusão intravenosa ou por injeção subcutânea (ver Tabelas 1 e 3). Ver secções 4.4 e 5.1. Apenas no caso destes doentes, casirivimab com imdevimab deve ser administrado no período de 7 dias após o aparecimento de sintomas de COVID-19.

A dose em doentes que necessitem de oxigénio suplementar (incluindo dispositivos de oxigénio de baixo fluxo e de alto fluxo, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorporal (ECMO)) é de 4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab administrados numa única perfusão intravenosa (ver Tabela 2 do RCM de Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Ver secção 5.1.

Prevenção

Profilaxia pós-exposição

A dose em doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, é de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab administrados numa única perfusão intravenosa ou por injeção subcutânea (ver Tabelas 1 e 3).

Casirivimab e imdevimab devem ser administrados assim que possível após o contacto com um caso de COVID-19.

Profilaxia pré-exposição

A dose inicial em doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, é de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab administrados numa única perfusão intravenosa ou por injeção subcutânea (ver Tabelas 1 e 3). Podem administrar-se doses subsequentes de 300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab, na forma de uma única perfusão intravenosa ou por injeção subcutânea, a cada 4 semanas, até que a profilaxia deixe de ser necessária. Não existem dados relativos à administração repetida após as 24 semanas (6 doses).

Omissão de dose

No caso da administração repetida para profilaxia pré-exposição, se houver omissão de uma dose de Ronapreve, esta deve ser administrada assim que possível. Seguidamente, o esquema de administração deve ser ajustado de forma a manter o intervalo adequado entre as doses.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de casirivimab e imdevimab em crianças com idade < 12 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Ronapreve destina-se apenas a utilização por via intravenosa ou via subcutânea.

Perfusão intravenosa

Para instruções detalhadas acerca da preparação e administração de Ronapreve, ver secção 6.6.

Tabela 1: Instruções recomendadas de diluição e perfusão intravenosa de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab ou 300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab

Indicação	Tamanho do saco de perfusão pré-cheio de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%)	Dose de Ronapreve	Volume total para 1 dose	Volume a retirar de cada frasco para injetáveis e a injetar num único saco de perfusão pré-cheio de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%) de 50-250 ml para coadministração	Tempo de perfusão mínimo
Tratamento (doentes que não necessitem de oxigénio suplementar), Profilaxia pós-exposição (dose única), Profilaxia pré-exposição (dose inicial)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab	10 ml	2,5 ml de dois frascos para injetáveis para utilização única de casirivimab de 300 mg 2,5 ml de dois frascos para injetáveis para utilização única de imdevimab de 300 mg	20 minutos
	250 ml				30 minutos
Profilaxia pré-exposição (dose repetida)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab	5 ml	2,5 ml de um frasco para injetáveis para utilização única de casirivimab de 300 mg 2,5 ml de um frasco para injetáveis para utilização única de imdevimab de 300 mg	20 minutos
	250 ml				30 minutos

Tabela 2: Instruções recomendadas de diluição e perfusão intravenosa de 4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab

Indicação	Tamanho do saco de perfusão pré-cheio de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%)	Dose de Ronapreve	Volume total para 1 dose	Volume a retirar de cada frasco para injetáveis respetivo e a injetar num único saco de perfusão pré-cheio de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%) de 50-250 ml para coadministração	Tempo de perfusão mínimo
Tratamento (doentes que necessitem de oxigénio suplementar)	250 ml*	4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab	66,6 ml	33,3 ml, no total, de casirivimab, dos frascos para injetáveis para utilização única de 300 mg 33,3 ml, no total, de imdevimab, dos frascos para injetáveis para utilização única de 300 mg <i>Consultar também o RCM de Ronapreve 120mg/ml + 120 mg/ml</i>	60 minutos

* Retirar e rejeitar 66,6 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%) do saco de perfusão antes de adicionar casirivimab e imdevimab

A velocidade de perfusão pode ser reduzida, interrompida ou descontinuada se o doente desenvolver quaisquer sinais de acontecimentos associados à perfusão ou outras reações adversas (ver secção 4.4).

Injeção subcutânea

Para instruções detalhadas acerca da preparação e administração de Ronapreve, ver secção 6.6.

As injeções subcutâneas de casirivimab e imdevimab devem ser administradas consecutivamente, em diferentes zonas do corpo (na zona superior das coxas, na zona superior externa dos braços ou no abdómen, evitando os 5 cm em torno do umbigo e a cintura).

Tabela 3: Preparação de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab ou de 300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab para injeção subcutânea

Indicação	Dose de Ronapreve	Volume total para 1 dose	Volume a retirar de cada frasco para injetáveis para preparar 4 seringas
Tratamento (doentes que não necessitem de oxigénio suplementar), Profilaxia pós-exposição (dose única), Profilaxia pré-exposição (dose inicial)	600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab	10 ml	2,5 ml de dois frascos para injetáveis para utilização única de casirivimab de 300 mg 2,5 ml de dois frascos para injetáveis para utilização única de imdevimab de 300 mg
Indicação	Dose de Ronapreve	Volume total para 1 dose	Volume a retirar de cada frasco para injetáveis para preparar 2 seringas
Profilaxia pré-exposição (dose repetida)	300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab	5 ml	2,5 ml de um frasco para injetáveis para utilização única de casirivimab de 300 mg 2,5 ml de um frasco para injetáveis para utilização única de imdevimab de 300 mg

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Atividade contra variantes do SARS-CoV-2

As decisões relativas à utilização de Ronapreve para tratamento ou profilaxia devem ter em consideração o que se conhece sobre as características dos vírus SARS-CoV-2 circulantes, incluindo diferenças regionais ou geográficas e a informação disponível sobre os padrões de suscetibilidade a Ronapreve. Ver a secção 5.1.

Quando disponíveis, os dados de testes moleculares ou de sequenciação devem ser considerados na seleção da terapia antiviral, de forma a excluir variantes do SARS-CoV-2 que demonstraram suscetibilidade reduzida a Ronapreve.

Administração subcutânea para o tratamento da COVID-19

A eficácia clínica de Ronapreve quando administrado por via subcutânea para o tratamento da COVID-19 não foi avaliada em ensaios clínicos (ver secção 5.1). A farmacocinética do casirivimab e do imdevimab nas primeiras 48 horas após a administração subcutânea de 600 mg de cada anticorpo monoclonal indica exposições séricas mais baixas, em comparação com a administração intravenosa da mesma dose. Desconhece-se se as diferenças na exposição sistémica inicial resultam em diferenças na eficácia clínica. Recomenda-se que a via de administração subcutânea seja utilizada apenas se a administração intravenosa não for exequível e originar um atraso no tratamento.

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, com a administração de casirivimab e imdevimab (ver secção 4.8). Caso ocorram sinais ou sintomas de uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa ou de anafilaxia, descontinuar imediatamente a administração e iniciar medicação e/ou cuidados de suporte adequados.

Foram observados casos de síncope convulsiva após administração intravenosa e subcutânea (ver secção 4.8). A síncope convulsiva deve ser diferenciada de convulsões e tratada conforme indicação clínica.

Reações relacionadas com a perfusão

Foram observadas reações relacionadas com a perfusão (RRP) com a administração intravenosa de casirivimab em associação com imdevimab.

As RRP observadas em estudos clínicos foram maioritariamente moderadas em termos de gravidade e normalmente observadas durante a perfusão ou nas 24 horas após a mesma. Os sinais e sintomas destas reações mais frequentemente notificados incluíram náuseas, arrepios, tonturas (ou síncope), erupção cutânea, urticária, prurido, taquipneia e afrontamento. Contudo, as reações relacionadas com a perfusão podem apresentar-se como acontecimentos graves ou potencialmente fatais, podendo incluir outros sinais e sintomas.

Em caso de ocorrência de uma RRP, a perfusão pode ser interrompida, reduzida a velocidade ou parada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa. Casirivimab e imdevimab são anticorpos monoclonais, que não são excretados por via renal ou metabolizados por enzimas do citocromo P450; assim, é improvável que ocorram interações com medicamentos concomitantes que sejam excretados por via renal ou que sejam substratos, indutores ou inibidores das enzimas do citocromo P450.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de casirivimab e imdevimab em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Não foram realizados estudos em animais no que respeita à toxicidade reprodutiva. Sabe-se que os anticorpos imunoglobulina G1 (IgG1) humanos atravessam a placenta. Desconhece-se se a potencial transferência de casirivimab e imdevimab confere algum benefício do tratamento ou risco para o feto em desenvolvimento. Contudo, uma vez que o casirivimab e o imdevimab se ligam diretamente à proteína *spike* do SARS-CoV-2, e tendo em conta a ausência de reatividade cruzada com tecidos reprodutivos ou fetais nos estudos de reatividade tecidual cruzada, não são esperados efeitos negativos no feto em desenvolvimento. Ronapreve apenas deve ser utilizado durante a gravidez se o potencial benefício justificar o potencial risco para a mãe e para o feto, tendo em conta todos os fatores de saúde associados. Se uma mulher engravidar durante a toma deste medicamento, deve ser informada de que se desconhece qualquer potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se casirivimab e imdevimab são excretados no leite humano, mas sabe-se que a IgG materna é transferida para o leite nos primeiros dias após o nascimento. Uma vez que o casirivimab e o imdevimab se ligam diretamente à proteína *spike* do SARS-CoV-2, e dada a baixa absorção sistémica após a ingestão oral de anticorpos, a administração de Ronapreve durante a amamentação pode ser considerada, quando houver indicação clínica.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ronapreve sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No total, 8 596 indivíduos (6 173 por administração intravenosa e 2 423 por administração subcutânea) foram tratados com casirivimab em associação com imdevimab em ensaios clínicos.

As reações adversas medicamentosas mais frequentemente notificadas são reações de hipersensibilidade, que incluem reações relacionadas com a perfusão (RRP) e reações no local da injeção (RLI).

Resumo tabelado das reações adversas

As reações adversas na Tabela 4 são apresentadas por classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raro ($< 1/10\ 000$).

Tabela 4: Lista tabelada de reações adversas identificadas em ensaios clínicos e no contexto pós-comercialização

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa	Categoria de frequência
Administração intravenosa		
Doenças do sistema imunitário	Anafilaxia	Raro
	Hipersensibilidade	Raro
Doenças do sistema nervoso	Tonturas*	Pouco frequente
	Sincope convulsiva	Desconhecido
Vasculopatias	Afrontamento*	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Taquipneia*	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Náuseas*	Pouco frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido*	Pouco frequente
	Erupção cutânea*	Pouco frequente
	Urticária*	Raro
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Arrepios*	Pouco frequente
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reações relacionadas com a perfusão	Pouco frequente
Administração subcutânea		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfadenopatia	Pouco frequente
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Pouco frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido ¹ *	Raro
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local da injeção ¹	Frequente

¹As RLIs incluem eritema, prurido, equimose, edema, dor, sensibilidade ao toque, urticária e sincope convulsiva

* Em alguns casos, os sintomas de RRP e de RLIs foram notificados como RAMs individuais

População pediátrica

Administração por via intravenosa

No estudo RECOVERY, 4 adolescentes com idade ≥ 12 e < 18 anos receberam tratamento com casirivimab em associação com imdevimab. O perfil de segurança observado nesta população limitada foi semelhante ao dos doentes adultos.

Administração por via subcutânea

No estudo COV-2069, 66 adolescentes com idade ≥ 12 e < 18 anos receberam tratamento com casirivimab em associação com imdevimab. O perfil de segurança observado foi semelhante ao dos doentes adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses de até 4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab em ensaios clínicos. Não existem dados disponíveis para doses superiores.

Não existe nenhum antídoto específico conhecido para uma sobredosagem de casirivimab e imdevimab. O tratamento da sobredosagem deve consistir em medidas de suporte gerais, incluindo a monitorização dos sinais vitais e a observação do estado clínico do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas e imunoglobulinas, anticorpos monoclonais antivíricos. Código ATC: J06BD07

Mecanismo de ação

Casirivimab (IgG1 κ) e imdevimab (IgG1 λ) são dois anticorpos monoclonais humanos recombinantes não modificados nas regiões Fc. Casirivimab e imdevimab ligam-se a epítomos não sobreponíveis do domínio de ligação do recetor (DLR) da proteína *spike* do SARS-CoV-2. Isto previne a ligação do DLR ao recetor ECA2 humano, prevenindo, assim, a entrada do vírus nas células.

Atividade antiviral *in vitro*

Num ensaio de neutralização do vírus SARS-CoV-2 em células Vero E6, casirivimab, imdevimab, e casirivimab e imdevimab em conjunto, neutralizaram o SARS-CoV-2 (isolado USA-WA1/2020), com valores de CE₅₀ de 37,4 pM (0,006 µg/ml), 42,1 pM (0,006 µg/ml) e 31,0 pM (0,005 µg/ml), respetivamente.

Resistência

Existe um risco potencial de falência do tratamento devido ao desenvolvimento de variantes do vírus resistentes a casirivimab e imdevimab administrados em conjunto.

A atividade neutralizante de casirivimab, de imdevimab, e de casirivimab e imdevimab em conjunto, foi avaliada contra variantes da proteína S, incluindo variantes de preocupação/interesse conhecidas, variantes identificadas em estudos de escape *in vitro* e variantes provenientes de dados genómicos do SARS-CoV-2 disponíveis publicamente, obtidos a partir da base de dados *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID). A Tabela 5 apresenta a atividade neutralizante de casirivimab e imdevimab contra as variantes de preocupação/interesse.

Tabela 5: Dados de neutralização de partículas semelhantes a vírus pseudotipadas para a sequência completa ou para substituições chaves na proteína S das variantes de SARS-CoV-2, consideradas variantes de preocupação/interesse*, com casirivimab e imdevimab isolados ou em conjunto

Linhagem com substituições na proteína <i>spike</i>	Substituições principais testadas	Suscetibilidade reduzida a casirivimab e imdevimab em conjunto	Suscetibilidade reduzida a casirivimab isolado	Suscetibilidade reduzida a imdevimab isolado
B.1.1.7 (com origem no Reino Unido/Alfa)	Proteína S completa ^a	sem alteração ^e	sem alteração ^e	sem alteração ^e
B.1.351 (com origem na África do Sul/Beta)	Proteína S completa ^b	sem alteração ^e	45 vezes	sem alteração ^e
P.1 (com origem no Brasil/Gama)	Proteína S completa ^c	sem alteração ^e	418 vezes	sem alteração ^e
B.1.427/B.1.429 (com origem na Califórnia/Epsilon)	L452R	sem alteração ^e	sem alteração ^e	sem alteração ^e
B.1.526 (com origem em Nova Iorque/Iota) ^f	E484K	sem alteração ^e	25 vezes	sem alteração ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (com origem na Índia/Capa)	L452R+E484Q	sem alteração ^e	7 vezes	sem alteração ^e
B.1.617.2/AY.3 (com origem na Índia/Delta)	L452R+T478K	sem alteração ^e	sem alteração ^e	sem alteração ^e
AY.1/AY.2 ^g (com origem na Índia/Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	sem alteração ^e	9 vezes	sem alteração ^e
B.1.621/B.1.621.1 (com origem na Colômbia/Mu)	R346K, E484K, N501Y	sem alteração ^e	23 vezes	sem alteração ^e
C.37 (com origem no Peru/Lambda)	L452Q+F490S	sem alteração ^e	sem alteração ^e	sem alteração ^e
B.1.1.529/BA.1 (Ômicron)	Proteína S completa ^h	>1013 vezes	>1732 vezes	>754 vezes

^a Foi testada uma partícula semelhante a vírus (PSV) pseudotipada que expressa toda a proteína *spike* da variante.

Identificam-se, na variante, as seguintes alterações à proteína *spike wild-type*: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Foi testada uma PSV pseudotipada que expressa toda a proteína *spike* da variante. Identificam-se, na variante, as seguintes alterações à proteína *spike wild-type*: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Foi testada uma PSV pseudotipada que expressa toda a proteína *spike* da variante. Identificam-se, na variante, as seguintes alterações à proteína *spike wild-type*: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d Para a linhagem AY.1: Foi testada uma PSV pseudotipada que expressa toda a proteína *spike* da variante. Identificam-se, na variante, as seguintes alterações à proteína *spike wild-type*: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Sem alteração: redução ≤ 5 vezes na suscetibilidade.

^f Nem todos os isolados da linhagem de Nova Iorque apresentam a substituição E484K (à data de fevereiro de 2021).

^g Vulgarmente conhecida por "Delta plus".

^h Foi testada uma PSV pseudotipada que expressa toda a proteína *spike* da variante. Identificam-se, na variante, as seguintes alterações à proteína *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.

*Variantes de preocupação/interesse definidas pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021)

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

Na Tabela 6, pode consultar-se uma lista exhaustiva de variantes autênticas do SARS-CoV-2, consideradas de preocupação/interesse, avaliadas quanto à suscetibilidade a casirivimab e imdevimab isolados e em conjunto.

Tabela 6: Dados relativos à neutralização de variantes de preocupação/interesse autênticas do SARS-CoV-2 com casirivimab e imdevimab isolados ou em conjunto

Linhagem com substituição na proteína <i>spike</i>	Suscetibilidade reduzida a casirivimab e imdevimab em conjunto	Suscetibilidade reduzida a casirivimab isolado	Suscetibilidade reduzida a imdevimab isolado
B.1.1.7 (com origem no Reino Unido/alfa)	sem alteração ^a	sem alteração ^a	sem alteração ^a
B.1.351 (com origem na África do Sul/beta)	sem alteração ^a	5 vezes	sem alteração ^a
P.1 (com origem no Brasil/Gama)	sem alteração ^a	371 vezes	sem alteração ^a
B.1.617.1 (com origem na Índia/Capa)	sem alteração ^a	6 vezes	sem alteração ^a
B.1.617.2 (com origem na Índia/Delta)	sem alteração ^a	sem alteração ^a	sem alteração ^a

^a Sem alteração: redução ≤ 5 vezes na suscetibilidade.

Eficácia clínica

Tratamento da COVID-19

COV-2067

O COV-2067 foi um ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, no qual casirivimab e imdevimab foram avaliados no tratamento de indivíduos com COVID-19 (sintomáticos, com deteção de SARS-CoV-2 por reação em cadeia da polimerase quantitativa com transcriptase reversa [RT-qPCR]), que não necessitavam de oxigénio suplementar e que apresentavam risco aumentado de progressão para doença grave.

Na coorte 1 da Fase 3 deste ensaio, os indivíduos que não tinham sido vacinados contra o SARS-CoV-2 foram aleatorizados, no período de 7 dias após o aparecimento dos sintomas, para uma única perfusão intravenosa de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab (n = 1 347), 1 200 mg de casirivimab e 1 200 mg de imdevimab (n = 2 036) ou placebo (n = 2 009).

Os indivíduos na coorte 1 da Fase 3 tinham, pelo menos, um fator de risco apresentado no protocolo para o desenvolvimento de COVID-19 grave (os quais incluíam idade > 50 anos; obesidade, definida por um IMC ≥ 30 kg/m²; doença cardiovascular, incluindo hipertensão; doença pulmonar crónica, incluindo asma; diabetes mellitus tipo 1 e 2; doença renal crónica, incluindo doentes em diálise; doença hepática crónica; gravidez e imunossupressão).

A mediana das idades foi de 50 anos (sendo que 13,1% dos indivíduos tinham idade igual ou superior a 65 anos) e 51,4% dos indivíduos eram do sexo feminino. As características demográficas e da doença no início do estudo encontravam-se bem equilibradas entre os grupos de tratamento com casirivimab e imdevimab e com placebo.

O objetivo primário foi a proporção de indivíduos com ≥ 1 hospitalização relacionada com a COVID-19 ou morte por todas as causas até ao dia 29.

Tabela 7: Resumo dos resultados do objetivo primário da fase 3 do estudo COV-2067

	1 200 mg IV	Placebo	2 400 mg IV	Placebo
	n = 1 192	n = 1 193	n = 1 812	n = 1 790
Doentes da mFAS com ≥ 1 hospitalização relacionada com a COVID-19 ou morte até ao dia 29				
Redução do risco	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Número de doentes com acontecimentos	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: a população *full analysis set* modificada incluiu indivíduos com um resultado positivo num teste RT-qPCR para SARS-CoV-2 por exsudado nasofaríngeo na aleatorização e com, pelo menos, um fator de risco para COVID-19 grave.

A mediana do tempo até à resolução dos sintomas, de acordo com um registo diário de sintomas específico do ensaio, diminuiu de 13 dias, com placebo, para 10 dias, com ambas as doses de casirivimab e imdevimab (p < 0,0001).

RECOVERY

O RECOVERY é um estudo em curso, em plataforma, multicêntrico, aleatorizado, controlado e aberto, para avaliar a eficácia e a segurança de possíveis tratamentos em indivíduos hospitalizados com COVID-19. O RECOVERY incluiu indivíduos hospitalizados não submetidos a oxigenoterapia, submetidos a oxigenoterapia de baixo ou alto fluxo, ventilação não invasiva ou invasiva e ECMO. Neste ensaio, 9 785 indivíduos no Reino Unido foram aleatorizados para receber uma única perfusão IV de 4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab + terapêutica habitual (n=4 839) ou apenas terapêutica padrão habitual (n=4 946; doravante designada terapêutica habitual isolada). Os indivíduos podiam receber entre 0 e 4 tratamentos além da terapêutica padrão habitual.

Os indivíduos apresentavam suspeita clínica de infeção por SARS-CoV-2 ou infeção confirmada em laboratório e foram incluídos independentemente do suporte respiratório de que necessitavam. Os resultados dos testes serológicos iniciais foram utilizados para estabelecer as populações em análise.

No início do estudo, a idade média era de 62 anos (30% dos indivíduos tinham idade igual ou superior a 70 anos e foram incluídos 11 adolescentes com idade ≥ 12 e < 18 anos) e 63% dos indivíduos eram do sexo masculino. As características demográficas e da doença no início do estudo encontravam-se bem equilibradas entre o grupo de tratamento com casirivimab e imdevimab e o grupo de tratamento com terapêutica habitual isolada. Os indivíduos foram recrutados para o estudo numa altura em que a variante B.1.1.7 (alfa) era a variante dominante no Reino Unido. Quanto ao suporte respiratório, 7% dos indivíduos não estavam a receber oxigénio suplementar, 61% estavam a receber oxigénio simples, 26% estavam a fazer ventilação não invasiva e 6% estavam a fazer ventilação invasiva (incluindo 17 doentes submetidos a ECMO). Em indivíduos seronegativos no início do estudo, 10% não estavam a receber oxigénio suplementar no início do estudo, 66% estavam a receber oxigénio simples, 21% estavam a fazer ventilação não invasiva e 2% estavam a fazer ventilação invasiva (incluindo um indivíduo submetido a ECMO). Cerca de 94% de todos os indivíduos aleatorizados receberam corticosteroides no âmbito da terapêutica padrão de base.

O objetivo primário foi a mortalidade por todas as causas aos 28 dias em todos os indivíduos aleatorizados que estavam seronegativos no início do estudo. Os resultados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Resumo dos resultados do objetivo primário do estudo RECOVERY

	4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab (por via intravenosa) + terapêutica habitual	Apenas terapêutica habitual
	n=1 633	n=1 520
Mortalidade por todas as causas em doentes seronegativos aos 28 dias		
Número de indivíduos com mortalidade por todas as causas (%)	396 (24%)	452 (30%)
Razão de taxas (IC 95%)	0,79 (0,69; – 0,91) (p=0,0009)	

Em doentes seropositivos, a mortalidade por todas as causas aos 28 dias foi de 16% (410/2636) no braço de casirivimab + imdevimab e de 15% (384/2636) no braço de terapêutica habitual isolada (razão de taxas: 1,09 [IC 95%: 0,94 – 1,25]).

Em indivíduos seronegativos com idade \geq 80 anos, a mortalidade por todas as causas aos 28 dias foi de 54,5% (126/231) e 57,5% (134/233) nos braços de casirivimab + imdevimab e de terapêutica habitual isolada, respetivamente (razão de taxas: 0,97 [IC 95%: 0,76 – 1,25]).

Os testes estatísticos ao objetivo secundário não estavam contemplados na hierarquia, pelo que são considerados descritivos.

O objetivo secundário de ter alta com vida do hospital no período de 28 dias foi mais frequente na população aleatorizada total seronegativa tratada com casirivimab e imdevimab em comparação com terapêutica habitual isolada (64% vs. 58%; razão de taxas 1,19 [IC 95%: 1,09; 1,31]), com uma mediana da duração da hospitalização 4 dias inferior (13 dias vs. 17 dias).

Na população constituída por todos os indivíduos aleatorizados e seronegativos que não se encontravam a fazer ventilação mecânica invasiva no início do estudo, o tratamento com casirivimab e imdevimab esteve associado a uma diminuição do risco de progressão para o objetivo composto de ventilação mecânica invasiva ou morte (31% vs. 37%; razão de risco 0,83 [IC 95%: 0,75; 0,92]).

COV-2066

O COV-2066 foi um ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, no qual casirivimab e imdevimab foram avaliados no tratamento de indivíduos hospitalizados com COVID-19 submetidos a oxigenoterapia de baixo fluxo (por exemplo, máscara facial ou cânula nasal) ou sem oxigénio suplementar. Neste ensaio de fase 2/3, 1 197 indivíduos tinham um resultado positivo num teste RT-qPCR para SARS-CoV-2 no início do estudo e foram aleatorizados na proporção de 1:1:1 para uma perfusão intravenosa única de 1 200 mg de casirivimab e 1 200 mg de imdevimab (n=406), 4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg imdevimab (n=398) ou placebo (n=393), sendo que todos os indivíduos receberam casirivimab e imdevimab ou placebo a par da terapêutica padrão habitual para a COVID-19. A dimensão global da amostra foi inferior ao esperado devido à conclusão precoce do estudo após vários meses em que se verificaram taxas de recrutamento baixas. No geral, em doentes que não estavam a receber oxigénio suplementar ou submetidos a oxigenoterapia de baixo fluxo, observaram-se efeitos semelhantes com casirivimab e imdevimab 2 400 mg e com casirivimab e imdevimab 8 000 mg, o que é indicativo de ausência de um efeito de dose nesta população. Estes grupos posológicos foram combinados quando comparados com o grupo de placebo na análise de eficácia.

No início do estudo, a mediana das idades foi de 62 anos (sendo que 44% dos indivíduos tinham idade igual ou superior a 65 anos) e 54% dos indivíduos eram do sexo masculino, 43% dos indivíduos eram seronegativos, 48% eram seropositivos e 9% tinham um estado serológico desconhecido. Quanto ao suporte respiratório inicial, 44% dos indivíduos não estavam a receber oxigénio suplementar e 56% estavam a fazer oxigenoterapia de baixo fluxo. Antes da aleatorização, cerca de 33% dos indivíduos

receberam remdesivir e 50% receberam corticosteroides sistêmicos como parte da terapêutica habitual de base. As características demográficas e da doença no início do estudo encontravam-se bem equilibradas entre os grupos de tratamento com casirivimab e imdevimab e com placebo.

O objetivo primário de eficácia virológica foi a alteração diária em relação ao início do estudo na média ponderada no tempo (TWA) da carga viral (\log_{10} cópias/ml) até ao Dia 7, medida através de RT-qPCR em amostras de exsudado nasofaríngeo, em indivíduos que eram seronegativos e tinham um resultado positivo num teste RT-qPCR para SARS-CoV-2 no início do estudo. O tratamento com casirivimab e imdevimab no grupo das doses combinadas originou uma redução estatisticamente significativa na carga viral média, pelo método dos mínimos quadrados (\log_{10} cópias/ml), em comparação com o placebo (-0,28 \log_{10} cópias/ml/dia para casirivimab e imdevimab; $p=0,0172$).

O objetivo clínico primário foi a proporção de indivíduos que faleceram ou iniciaram ventilação mecânica tendo um resultado positivo num teste RT-qPCR para SARS-CoV-2.

O tratamento com casirivimab e imdevimab no grupo das doses combinadas originou uma proporção reduzida de mortes ou ventilação mecânica em indivíduos com carga viral elevada entre o dia 6 e o dia 29, mas o objetivo não atingiu significância estatística (redução do risco relativo [RRR] 25,5% [IC 95%: -16,2%; 52,2%]; $p=0,2048$).

O tratamento com casirivimab e imdevimab no grupo das doses combinadas originou uma RRR de 47,1% (IC 95%: 10,2%; 68,8%) na proporção de mortes ou ventilação mecânica em indivíduos seronegativos entre o dia 6 e o dia 29.

Numa análise *post-hoc* correspondente de todos os indivíduos seronegativos aleatorizados com idade \geq 80 anos, a mortalidade por todas as causas entre o Dia 1 e o Dia 29 foi de 18,1% (19/105 indivíduos) e 30,0% (18/60 indivíduos) nos braços de casirivimab + imdevimab (doses combinadas) e de placebo, respetivamente (razão de risco 0,60 [IC 95%: 0,34; 1,06]).

Prevenção da COVID-19

O COV-2069 foi um ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, no qual se comparou a administração subcutânea de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab com placebo, na prevenção da COVID-19 em indivíduos assintomáticos que contactaram com indivíduos infetados com SARS-CoV-2, sintomáticos, do mesmo agregado familiar (casos índice). Os indivíduos não tinham sido vacinados contra o SARS-CoV-2.

Os indivíduos foram aleatorizados 1:1 para casirivimab em associação com imdevimab ou placebo no período de 96 horas após a colheita da amostra do primeiro caso índice que teve um resultado positivo (RT-qPCR) para o SARS-CoV-2.

Os indivíduos aleatorizados com um resultado negativo num teste RT-qPCR para SARS-CoV-2 no início do estudo foram colocados na coorte A e os indivíduos com um resultado positivo num teste RT-qPCR para SARS-CoV-2 foram colocados na coorte B.

Coorte A

A população de análise primária incluiu indivíduos com um resultado negativo de um teste RT-qPCR para SARS-CoV-2 e seronegativos no início do estudo. Os indivíduos seropositivos ou com serologia indeterminada/em falta no início do estudo foram excluídos da análise primária de eficácia.

Na população de análise primária no início do estudo, a mediana das idades foi de 44 anos (sendo que 9% dos indivíduos tinham idade igual ou superior a 65 anos) e 54% dos indivíduos eram do sexo feminino. As características demográficas e da doença no início do estudo encontravam-se bem equilibradas entre os grupos de tratamento com casirivimab e imdevimab e com placebo.

O objetivo primário foi a proporção de indivíduos que desenvolveram COVID-19 sintomática confirmada por RT-qPCR até ao Dia 29. Houve uma redução estatisticamente significativa de 81% no

risco de desenvolvimento de COVID-19 com o tratamento com casirivimab e imdevimab *versus* placebo. Numa análise de sensibilidade que incluiu todos os indivíduos com RT-qPCR negativo no início do estudo, independentemente do estado serológico inicial, obteve-se uma redução estatisticamente significativa de 82% no risco de desenvolvimento de COVID-19 com o tratamento com casirivimab em associação com imdevimab, em comparação com placebo.

Tabela 9: Análise primária do estudo COV-2069, coorte A

	Casirivimab em associação com imdevimab (dose única de 1 200 mg)	Placebo
População de análise primária: indivíduos seronegativos no início do estudo	n = 753	n = 752
Risco de COVID-19		
Até ao Dia 29 (objetivo primário)		
Redução do risco não ajustada (Razão de probabilidades ajustada, valor-p) ¹	81% (0,17; p < 0,0001)	
Número de indivíduos com acontecimentos	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹ O intervalo de confiança (IC) com valor-p baseia-se na razão de probabilidades (grupo casirivimab em associação com imdevimab vs. grupo placebo), com recurso ao modelo de regressão logística com os efeitos categóricos fixos de grupo de tratamento, grupo etário (idade em anos: ≥ 12 a < 50 e ≥ 50) e região (EUA vs. fora dos EUA).

Coorte B

A população de análise primária incluiu indivíduos assintomáticos com um resultado positivo de um teste RT-qPCR para SARS-CoV-2 e seronegativos no início do estudo.

Na população de análise primária no início do estudo, a mediana das idades foi de 40 anos (sendo que 11% dos indivíduos tinham idade igual ou superior a 65 anos) e 55% dos indivíduos eram do sexo feminino. As características demográficas e da doença no início do estudo encontravam-se bem equilibradas entre os grupos de tratamento com casirivimab em associação com imdevimab e com placebo.

O objetivo primário de eficácia foi a proporção de indivíduos que desenvolveram COVID-19 confirmada por RT-qPCR até ao Dia 29. Houve uma redução de 31% no risco de desenvolvimento de COVID-19 com o tratamento com casirivimab em associação com imdevimab vs. placebo. Numa análise de sensibilidade que incluiu todos os indivíduos com RT-qPCR positivo no início do estudo, independentemente do estado serológico inicial, obteve-se uma redução de 35% no risco de COVID-19 confirmada por RT-qPCR com o tratamento com casirivimab em associação com imdevimab, em comparação com placebo.

Tabela 10: Análise primária do estudo COV-2069, coorte B

	Casirivimab em associação com imdevimab (dose única de 1 200 mg)	Placebo
População de análise primária: seronegativos no início do estudo	n = 100	n = 104
Risco de COVID-19		
Redução global do risco até ao dia 29 (objetivo primário)		
Redução do risco não ajustada (Razão de probabilidades ajustada, valor-p) ¹	31% (0,54; p = 0,0380)	
Número de indivíduos com acontecimentos	29 (29%)	44 (42,3%)

¹ O intervalo de confiança (IC) com valor-p baseia-se na razão de probabilidades (grupo casirivimab em associação com imdevimab vs. grupo placebo), com recurso ao modelo de regressão logística com os efeitos categóricos fixos de grupo de tratamento, grupo etário (idade em anos: ≥ 12 a < 50 e ≥ 50) e região (EUA vs. fora dos EUA).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Tanto casirivimab como imdevimab exibiram uma farmacocinética linear e proporcional à dose nos intervalos de dose avaliados em estudos clínicos para administração intravenosa (150 a 4 000 mg de cada anticorpo monoclonal) e subcutânea (300 e 600 mg de cada anticorpo monoclonal).

As médias da concentração máxima (C_{max}), da área sob a curva entre o dia 0 e o dia 28 (AUC_{0-28}) e da concentração 28 dias após a administração (C_{28}) de casirivimab e imdevimab foram comparáveis após uma dose única intravenosa de 1 200 mg (600 mg de cada anticorpo monoclonal) (182,7 mg/l, 1 754,9 mg.dia/l e 37,9 mg/l, respetivamente, no caso de casirivimab, e 181,7 mg/l, 1 600,8 mg.dia/l e 27,3 mg/l, respetivamente, no caso de imdevimab) e uma dose única subcutânea de 1 200 mg (600 mg de cada anticorpo monoclonal) (52,5 mg/l, 1 121,7 mg.dia/l e 30,5 mg/l, respetivamente, no caso de casirivimab, e 49,2 mg/l, 1 016,9 mg.dia/l e 25,9 mg/l, respetivamente, no caso de imdevimab).

Para o regime intravenoso de 8 000 mg (4 000 mg de cada anticorpo monoclonal) em doentes com necessidade de oxigénio suplementar, as médias da concentração máxima (C_{max}), da área sob a curva entre o dia 0 e o dia 28 (AUC_{0-28}) e da concentração 28 dias após a administração (C_{28}) de casirivimab e imdevimab foram de 1 046 mg/l, 9 280 mg.dia/l, 165,2 mg/l, respetivamente, no caso de casirivimab, e 1 132 mg/l, 8 789 mg.dia/l e 136,2 mg/l, respetivamente, no caso de imdevimab, após uma dose única intravenosa.

Para a profilaxia pré-exposição nos regimes intravenoso e subcutâneo, com a administração mensal de 300 mg de casirivimab e 300 mg imdevimab após uma dose inicial (de carga) de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab, as medianas das concentrações séricas mínimas no estado estacionário previstas de casirivimab e imdevimab são semelhantes às concentrações séricas médias observadas no dia 29 para uma dose única subcutânea de 1 200 mg de casirivimab e imdevimab (600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab).

Absorção

A administração de casirivimab e imdevimab na forma de uma dose única intravenosa resulta em concentrações séricas máximas no final da perfusão. A mediana (amplitude) do tempo até se atingir a concentração sérica máxima de casirivimab e imdevimab (T_{max}), após uma dose única subcutânea de 600 mg de cada anticorpo monoclonal, é de 6,7 (amplitude 3,4 - 13,6) dias e 6,6 (amplitude 3,4 - 13,6) dias para casirivimab e imdevimab, respetivamente. Após uma dose única subcutânea de 600 mg de cada anticorpo monoclonal, casirivimab e imdevimab apresentaram uma biodisponibilidade estimada de 71,8% e 71,7%, respetivamente.

Distribuição

O volume de distribuição total, estimado através da análise farmacocinética populacional, foi de 7,072 l e 7,183 l para casirivimab e imdevimab, respetivamente.

Biotransformação

Tratando-se de anticorpos monoclonais humanos IgG1, é expectável que casirivimab e imdevimab sejam degradados em pequenos péptidos e aminoácidos através de vias catabólicas, da mesma forma que as IgG endógenas.

Eliminação

As semividas de eliminação sérica médias (percentil 5; 95) após uma dose de 600 mg de cada anticorpo monoclonal foram de 29,8 (16,4; 43,1) dias e 26,2 (16,9; 35,6) dias, respetivamente, para casirivimab e imdevimab. As depurações médias (percentil 5; 95) foram de 0,188 (0,11; 0,30) e 0,227 (0,15; 0,35), respetivamente, para casirivimab e imdevimab.

Em doentes com necessidade de oxigénio suplementar, as semividas de eliminação sérica médias (percentil 5; 95) após uma dose de 4 000 mg de cada anticorpo monoclonal foram de 21,9 (12,4; 36,9) dias e 18,8 (11,7; 29,4) dias, respetivamente, para casirivimab e imdevimab. As depurações médias (percentil 5; 95) foram de 0,303 (0,156; 0,514) e 0,347 (0,188; 0,566), respetivamente, para casirivimab e imdevimab.

População pediátrica

Nos doentes adolescentes com COVID-19 (com idade igual ou superior a 12 anos e que pesem, pelo menos, 40 kg, no COV-2067) que receberam uma dose única IV de 1 200 mg, a concentração média \pm DP no final da perfusão e 28 dias após a administração foi de $172 \pm 96,9$ mg/l e $54,3 \pm 17,7$ mg/l, no caso de casirivimab, e 183 ± 101 mg/l e $45,3 \pm 13,1$ mg/l, no caso de imdevimab.

Nos doentes adolescentes não infetados com SARS-CoV-2 (com idade igual ou superior a 12 anos e que pesem, pelo menos, 40 kg, no COV-2069) que receberam uma dose única SC de 1 200 mg, a concentração média \pm DP 28 dias após a administração foi de $44,9 \pm 14,7$ mg/l, no caso de casirivimab, e $36,5 \pm 13,2$ mg/l, no caso de imdevimab.

A farmacocinética de casirivimab e imdevimab em crianças com idade < 12 anos ainda não foi estabelecida.

A farmacocinética de casirivimab e imdevimab em crianças hospitalizadas com idade < 18 anos com necessidade de oxigénio suplementar ainda não foi estabelecida.

Idosos

Na análise farmacocinética populacional, a idade (18 anos a 96 anos) não foi identificada como sendo uma co-variável significativa na farmacocinética de casirivimab e imdevimab.

Compromisso renal

Não se prevê que casirivimab e imdevimab estejam sujeitos a eliminação renal significativa devido ao seu peso molecular (> 69 kDa).

Compromisso hepático

Não se prevê que casirivimab e imdevimab estejam sujeitos a eliminação hepática significativa.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade, genotoxicidade e toxicologia reprodutiva com casirivimab e imdevimab. Não é expectável que os anticorpos como casirivimab e imdevimab apresentem potencial genotóxico ou carcinogénico. Em estudos de reatividade cruzada nos tecidos com casirivimab e imdevimab, utilizando tecidos de macacos e humanos adultos e tecidos fetais humanos, não foi detetada ligação.

Num estudo de toxicologia em macacos cynomolgus, foram observados achados não adversos no fígado (ligeiros aumentos transitórios na AST e na ALT).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

L-histidina
monocloridrato de L-histidina monohidratada
polissorbato 80
sacarose
água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir: 2 anos

Frascos para injetáveis para utilização única de 300 mg em embalagem conjunta

Após a perfuração inicial: o medicamento deve ser utilizado imediatamente; qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado.

Solução diluída para administração intravenosa

A solução no frasco para injetáveis requer diluição antes da administração. A solução para perfusão preparada destina-se a ser utilizada imediatamente. A estabilidade física e química em uso foi demonstrada durante 20 horas à temperatura ambiente (até 25 °C), e durante 72 horas entre 2 °C a 8 °C. Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, as condições e os tempos de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador, e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas entre 2 °C a 8 °C, exceto se a diluição tiver ocorrido sob condições assépticas, controladas e validadas. Se tiver sido refrigerado, deixar o saco de perfusão intravenosa atingir a temperatura ambiente durante cerca de 30 minutos antes da administração.

Conservação das seringas para administração subcutânea

As seringas preparadas devem ser administradas imediatamente. A estabilidade física e química em uso foi demonstrada durante 24 horas à temperatura ambiente (até 25 °C), e durante 72 horas entre 2 °C a 8 °C. Se não forem utilizadas imediatamente, as condições e os tempos de conservação anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas entre 2 °C a 8 °C, exceto se a preparação tiver ocorrido sob condições assépticas, controladas e validadas. Se tiverem sido refrigeradas, deixar as seringas atingir a temperatura ambiente durante cerca de 10 a 15 minutos antes da administração.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Não agitar.

Manter os frascos para injetáveis na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ronapreve é fornecido em frascos para injetáveis de vidro transparente tipo 1 de 6 ml.

Ronapreve 300 mg + 300 mg solução injetável ou para perfusão, frascos para injetáveis para utilização única

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis de cada anticorpo:

Embalagem de dois frascos para injetáveis de vidro transparente tipo 1 de 6 ml com rolha de borracha de butilo, contendo um frasco para injetáveis com 2,5 ml de solução de 300 mg de casirivimab e um frasco para injetáveis com 2,5 ml de solução de 300 mg de imdevimab.

6.6 Precauções especiais de eliminação e de manuseamento

Preparação de Ronapreve para perfusão intravenosa

Ronapreve deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando técnica asséptica:

1. Retirar os frascos para injetáveis de casirivimab e imdevimab do frigorífico e deixar atingir a temperatura ambiente durante cerca de 20 minutos antes da preparação.
 - Não expor a calor direto.
 - Não agitar os frascos para injetáveis.
2. Antes da administração, inspecionar visualmente os frascos para injetáveis de casirivimab e imdevimab quanto à presença de partículas e alteração de cor. Caso se observe qualquer uma destas situações, o frasco para injetáveis tem de ser rejeitado e substituído por um novo frasco para injetáveis.
 - A solução de cada frasco para injetáveis deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálida.
3. Obter um saco de perfusão intravenosa pré-cheio (em cloreto de polivinilo [PVC] ou poliolefina [PO]) contendo 50 ml, 100 ml, 150 ml ou 250 ml de cloreto de sódio injetável 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose injetável 50 mg/ml (5%).
4. Usando uma seringa e uma agulha estéreis, retirar o volume adequado de casirivimab e imdevimab de cada frasco para injetáveis e injetar num saco de perfusão pré-cheio contendo cloreto de sódio injetável 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose injetável 50 mg/ml (5%) (ver secção 4.2, Tabela 1).
5. Misturar suavemente o saco de perfusão por inversão. Não agitar.
6. Ronapreve não tem conservantes, pelo que a solução para perfusão diluída deve ser administrada imediatamente.

Administração de Ronapreve por perfusão intravenosa

- Reunir os materiais recomendados para a perfusão:
 - Conjunto de perfusão em cloreto de polivinilo (PVC), PVC revestido por polietileno (PE) ou poliuretano (PU)
 - Filtro em linha ou complementar de 0,2 micrómetros a 5 micrómetros para administração intravenosa, em polietersulfona, polisulfona ou poliamida
- Ligar o conjunto de perfusão ao saco de perfusão intravenosa.
- Preparar o conjunto de perfusão.
- Administrar toda a solução para perfusão no saco, por bomba ou gravidade, através de uma linha intravenosa contendo um filtro em linha ou complementar estéril de 0,2 micrómetros a 5 micrómetros para administração intravenosa, em polietersulfona, polisulfona ou poliamida.
- A solução para perfusão preparada não deve ser administrada em simultâneo com quaisquer outros medicamentos. Desconhece-se a compatibilidade da injeção de casirivimab e imdevimab com soluções e medicamentos para administração intravenosa além de cloreto de sódio injetável 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose injetável 50 mg/ml (5%).
- Após a conclusão da perfusão, lavar a tubagem com cloreto de sódio injetável 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose injetável 50 mg/ml (5%) para garantir a administração da dose necessária.
- Os indivíduos devem ser monitorizados após a perfusão intravenosa de acordo com a prática clínica local.

Preparação de Ronapreve para injeção subcutânea

Retirar o(s) frasco(s) para injetáveis de casirivimab e imdevimab do frigorífico e deixar atingir a temperatura ambiente durante cerca de 20 minutos antes da preparação.

Não expor a calor direto.

Não agitar os frascos para injetáveis.

Antes da administração, inspecionar visualmente o(s) frasco(s) para injetáveis de casirivimab e imdevimab quanto à presença de partículas e alteração de cor. Caso se observe qualquer uma destas situações, o frasco para injetáveis tem de ser rejeitado e substituído por um novo frasco para injetáveis. A solução de cada frasco para injetáveis deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálida.

1. Ronapreve deve ser preparado utilizando o número adequado de seringas (ver secção 4.2, Tabela 3). Obter seringas de polipropileno de 3 ml ou 5 ml com ligação *luer* e agulhas de transferência de calibre 21 G.
2. Usando uma seringa e uma agulha estéreis, retirar o volume adequado de casirivimab e imdevimab de cada frasco para injetáveis para cada seringa (ver secção 4.2, Tabela 3), num total de 4 seringas para a dose total combinada de 1 200 mg e um total de 2 seringas para a dose total combinada de 600 mg. Conservar qualquer medicamento remanescente de acordo com as instruções na Secção 6.3.
3. Substituir a agulha de transferência de calibre 21 G por uma agulha para injeção subcutânea de calibre 25 G ou 27 G.
4. Este medicamento não tem conservantes, pelo que as seringas preparadas devem ser administradas imediatamente. Se a administração imediata não for possível, conservar as seringas preparadas de casirivimab e imdevimab entre 2 °C a 8 °C durante não mais de 72 horas e à temperatura ambiente, até 25 °C, durante não mais de 24 horas. Se tiverem sido refrigeradas, deixar as seringas atingir a temperatura ambiente durante cerca de 10 a 15 minutos antes da administração.

Administração de Ronapreve por injeção subcutânea

- Para administrar a dose de 1 200 mg de Ronapreve (600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab), reunir 4 seringas (ver secção 4.2, Tabela 3) e preparar as injeções subcutâneas.
- Para administrar a dose de 600 mg de Ronapreve (300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab), reunir 2 seringas (ver secção 4.2, Tabela 3) e preparar as injeções subcutâneas.
- Devido ao volume, administrar as injeções subcutâneas consecutivamente, em diferentes zonas do corpo (na zona superior das coxas, na zona superior externa dos braços ou no abdómen, evitando os 5 cm em torno do umbigo e a cintura).

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Devem respeitar-se rigorosamente os pontos seguintes relativos à utilização e à eliminação de seringas e outros objetos médicos cortantes:

- As agulhas e as seringas nunca devem ser reutilizadas.
- Colocar todas as agulhas e seringas utilizadas num recipiente para eliminação de objetos cortantes (recipiente descartável resistente a perfuração).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1601/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de novembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frascos para injetáveis multidose de 1 332 mg em embalagem conjunta

Cada frasco para injetáveis multidose de casirivimab contém 1 332 mg de casirivimab em 11,1 ml (120 mg/ml).

Cada frasco para injetáveis multidose de imdevimab contém 1 332 mg de imdevimab em 11,1 ml (120 mg/ml).

Casirivimab e imdevimab são dois anticorpos monoclonais humanos recombinantes IgG1, produzidos por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão.

Solução límpida a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo-pálida, com pH de 6,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ronapreve é indicado para:

- O tratamento da COVID-19, em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, que não necessitem de oxigénio suplementar e que apresentem risco aumentado de progressão para COVID-19 grave.
- O tratamento da COVID-19, em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg e que estejam a receber oxigénio suplementar, que apresentem resultado negativo num teste de anticorpos contra o SARS-CoV-2.
- A prevenção da COVID-19 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg.

A utilização de Ronapreve deve ter em consideração a informação sobre a atividade de Ronapreve contra variantes virais de preocupação. Ver secções 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

A administração deve ser realizada sob condições em que seja possível a gestão de reações de hipersensibilidade grave, como anafilaxia. Os indivíduos devem ser monitorizados após a administração de acordo com a prática clínica local.

Posologia

Tratamento

A dose em doentes que não necessitem de oxigénio suplementar é de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab administrados numa única perfusão intravenosa ou por injeção subcutânea (ver Tabelas 1 e 3). Ver secções 4.4 e 5.1. Apenas no caso destes doentes, casirivimab com imdevimab deve ser administrado no período de 7 dias após o aparecimento de sintomas de COVID-19.

A dose em doentes que necessitem de oxigénio suplementar (incluindo dispositivos de oxigénio de baixo fluxo e de alto fluxo, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorporal (ECMO)) é de 4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab administrados numa única perfusão intravenosa (ver Tabela 2 do RCM de Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Ver secção 5.1.

Prevenção

Profilaxia pós-exposição

A dose em doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, é de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab administrados numa única perfusão intravenosa ou por injeção subcutânea (ver Tabelas 1 e 3).

Casirivimab e imdevimab devem ser administrados assim que possível após o contacto com um caso de COVID-19.

Profilaxia pré-exposição

A dose inicial em doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, é de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab administrados numa única perfusão intravenosa ou por injeção subcutânea (ver Tabelas 1 e 3). Podem administrar-se doses subsequentes de 300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab, na forma de uma única perfusão intravenosa ou por injeção subcutânea, a cada 4 semanas, até que a profilaxia deixe de ser necessária. Não existem dados relativos à administração repetida após as 24 semanas (6 doses).

Omissão de dose

No caso da administração repetida para profilaxia pré-exposição, se houver omissão de uma dose de Ronapreve, esta deve ser administrada assim que possível. Seguidamente, o esquema de administração deve ser ajustado de forma a manter o intervalo adequado entre as doses.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de casirivimab e imdevimab em crianças com idade < 12 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Ronapreve destina-se apenas a utilização por via intravenosa ou via subcutânea.

Perfusão intravenosa

Para instruções detalhadas acerca da preparação e administração de Ronapreve, ver secção 6.6.

Tabela 1: Instruções recomendadas de diluição e perfusão intravenosa de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab ou 300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab

Indicação	Tamanho do saco de perfusão pré-cheio de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%)	Dose de Ronapreve	Volume total para 1 dose	Volume a retirar de cada frasco para injetáveis e a injetar num único saco de perfusão pré-cheio de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%) de 50-250 ml para coadministração	Tempo de perfusão mínimo
Tratamento, (doentes que não necessitem de oxigénio suplementar), Profilaxia pós-exposição (dose única), Profilaxia pré-exposição (dose inicial)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab	10 ml	5 ml de um frasco para injetáveis multidose de casirivimab de 1 332 mg 5 ml de um frasco para injetáveis multidose de imdevimab de 1 332 mg	20 minutos
	250 ml				30 minutos
Profilaxia pré-exposição (dose repetida)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab	5 ml	2,5 ml de um frasco para injetáveis multidose de casirivimab de 1 332 mg 2,5 ml de um frasco para injetáveis multidose de imdevimab de 1 332 mg	20 minutos
	250 ml				30 minutos

Tabela 2: Instruções recomendadas de diluição e perfusão intravenosa de 4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab

Indicação	Tamanho do saco de perfusão pré-cheio de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%)	Dose de Ronapreve	Volume total para 1 dose	Volume a retirar de cada frasco para injetáveis respetivo e a injetar num único saco de perfusão pré-cheio de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%) de 50-250 ml para coadministração	Tempo de perfusão mínimo
Tratamento (doentes que necessitem de oxigénio suplementar)	250 ml*	4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab	66,6 ml	11,1 ml de três frascos para injetáveis multidose de casirivimab de 1 332 mg 11,1 ml de três frascos para injetáveis multidose de imdevimab de 1 332 mg	60 minutos

* Retirar e rejeitar 66,6 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%) do saco de perfusão antes de adicionar casirivimab e imdevimab

A velocidade de perfusão pode ser reduzida, interrompida ou descontinuada se o doente desenvolver quaisquer sinais de acontecimentos associados à perfusão ou outras reações adversas (ver secção 4.4).

Injeção subcutânea

Para instruções detalhadas acerca da preparação e administração de Ronapreve, ver secção 6.6.

As injeções subcutâneas de casirivimab e imdevimab devem ser administradas consecutivamente, em diferentes zonas do corpo (na zona superior das coxas, na zona superior externa dos braços ou no abdómen, evitando os 5 cm em torno do umbigo e a cintura).

Tabela 3: Preparação de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab ou de 300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab para injeção subcutânea

Indicação	Dose de Ronapreve	Volume total para 1 dose	Volume a retirar de cada frasco para injetáveis para preparar 4 seringas
Tratamento (doentes que não necessitem de oxigénio suplementar), Profilaxia pós-exposição (dose única), Profilaxia pré-exposição (dose inicial)	600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab	10 ml	2,5 ml (2x) de um frasco para injetáveis multidose de casirivimab de 1 332 mg 2,5 ml (2x) de um frasco para injetáveis multidose de imdevimab de 1 332 mg
Indicação	Dose de Ronapreve	Volume total para 1 dose	Volume a retirar de cada frasco para injetáveis para preparar 2 seringas
Profilaxia pré-exposição (dose repetida)	300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab	5 ml	2,5 ml de um frasco para injetáveis multidose de casirivimab de 1 332 mg 2,5 ml de um frasco para injetáveis multidose de imdevimab de 1 332 mg

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Atividade contra variantes do SARS-CoV-2

As decisões relativas à utilização de Ronapreve para tratamento ou profilaxia devem ter em consideração o que se conhece sobre as características dos vírus SARS-CoV-2 circulantes, incluindo diferenças regionais ou geográficas e a informação disponível sobre os padrões de suscetibilidade a Ronapreve. Ver a secção 5.1.

Quando disponíveis, os dados de testes moleculares ou de sequenciação devem ser considerados na seleção da terapia antiviral, de forma a excluir variantes do SARS-CoV-2 que demonstraram suscetibilidade reduzida a Ronapreve.

Administração subcutânea para o tratamento da COVID-19

A eficácia clínica de Ronapreve quando administrado por via subcutânea para o tratamento da COVID-19 não foi avaliada em ensaios clínicos (ver secção 5.1). A farmacocinética do casirivimab e do imdevimab nas primeiras 48 horas após a administração subcutânea de 600 mg de cada anticorpo monoclonal indica exposições séricas mais baixas, em comparação com a administração intravenosa da mesma dose. Desconhece-se se as diferenças na exposição sistémica inicial resultam em diferenças na eficácia clínica. Recomenda-se que a via de administração subcutânea seja utilizada apenas se a administração intravenosa não for exequível e originar um atraso no tratamento.

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, com a administração de casirivimab e imdevimab (ver secção 4.8). Caso ocorram sinais ou sintomas de uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa ou de anafilaxia, descontinuar imediatamente a administração e iniciar medicação e/ou cuidados de suporte adequados.

Foram observados casos de síncope convulsiva após administração intravenosa e subcutânea (ver secção 4.8). A síncope convulsiva deve ser diferenciada de convulsões e tratada conforme indicação clínica.

Reações relacionadas com a perfusão

Foram observadas reações relacionadas com a perfusão (RRP) com a administração intravenosa de casirivimab em associação com imdevimab.

As RRP observadas em estudos clínicos foram maioritariamente moderadas em termos de gravidade e normalmente observadas durante a perfusão ou nas 24 horas após a mesma. Os sinais e sintomas destas reações mais frequentemente notificados incluíram náuseas, arrepios, tonturas (ou síncope), erupção cutânea, urticária, prurido, taquipneia e afrontamento. Contudo, as reações relacionadas com a perfusão podem apresentar-se como acontecimentos graves ou potencialmente fatais, podendo incluir outros sinais e sintomas.

Em caso de ocorrência de uma RRP, a perfusão pode ser interrompida, reduzida a velocidade ou parada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa. Casirivimab e imdevimab são anticorpos monoclonais, que não são excretados por via renal ou metabolizados por enzimas do citocromo P450; assim, é improvável que ocorram interações com medicamentos concomitantes que sejam excretados por via renal ou que sejam substratos, indutores ou inibidores das enzimas do citocromo P450.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de casirivimab e imdevimab em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Não foram realizados estudos em animais no que respeita à toxicidade reprodutiva. Sabe-se que os anticorpos imunoglobulina G1 (IgG1) humanos atravessam a placenta. Desconhece-se se a potencial transferência de casirivimab e imdevimab confere algum benefício do tratamento ou risco para o feto em desenvolvimento. Contudo, uma vez que o casirivimab e o imdevimab se ligam diretamente à proteína *spike* do SARS-CoV-2, e tendo em conta a ausência de reatividade cruzada com tecidos reprodutivos ou fetais nos estudos de reatividade tecidual cruzada, não são esperados efeitos negativos no feto em desenvolvimento. Ronapreve apenas deve ser utilizado durante a gravidez se o potencial benefício justificar o potencial risco para a mãe e para o feto, tendo em conta todos os fatores de saúde associados. Se uma mulher engravidar durante a toma deste medicamento, deve ser informada de que se desconhece qualquer potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se casirivimab e imdevimab são excretados no leite humano, mas sabe-se que a IgG materna é transferida para o leite nos primeiros dias após o nascimento. Uma vez que o casirivimab e o imdevimab se ligam diretamente à proteína *spike* do SARS-CoV-2, e dada a baixa absorção sistémica após a ingestão oral de anticorpos, a administração de Ronapreve durante a amamentação pode ser considerada, quando houver indicação clínica.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ronapreve sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No total, 8 596 indivíduos (6 173 por administração intravenosa e 2 423 por administração subcutânea) foram tratados com casirivimab em associação com imdevimab em ensaios clínicos.

As reações adversas medicamentosas mais frequentemente notificadas são reações de hipersensibilidade, que incluem reações relacionadas com a perfusão (RRP) e reações no local da injeção (RLI).

Resumo tabelado das reações adversas

As reações adversas na Tabela 4 são apresentadas por classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raro ($< 1/10\ 000$).

Tabela 4: Lista tabelada de reações adversas identificadas em ensaios clínicos e em contexto pós-comercialização

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa	Categoria de frequência
Administração intravenosa		
Doenças do sistema imunitário	Anafilaxia	Raro
	Hipersensibilidade	Raro
Doenças do sistema nervoso	Tonturas* Síncope convulsiva	Pouco frequente Desconhecido
Vasculopatias	Afrontamento*	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Taquipneia*	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Náuseas*	Pouco frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido*	Pouco frequente
	Erupção cutânea*	Pouco frequente
	Urticária*	Raro
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Arrepios*	Pouco frequente
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reações relacionadas com a perfusão	Pouco frequente
Administração subcutânea		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfadenopatia	Pouco frequente
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Pouco frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido ^{1*}	Raro
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local da injeção ¹	Frequente

¹As RLIs incluem eritema, prurido, equimose, edema, dor, sensibilidade ao toque, urticária e síncope convulsiva

* Em alguns casos, os sintomas de RRP e de RLIs foram notificados como RAMs individuais

População pediátrica

Administração por via intravenosa

No estudo RECOVERY, 4 adolescentes com idade ≥ 12 e < 18 anos receberam tratamento com casirivimab em associação com imdevimab. O perfil de segurança observado nesta população limitada foi semelhante ao dos doentes adultos.

Administração por via subcutânea

No estudo COV-2069, 66 adolescentes com idade ≥ 12 e < 18 anos receberam tratamento com casirivimab em associação com imdevimab. O perfil de segurança observado foi semelhante ao dos doentes adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses de até 4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab em ensaios clínicos. Não existem dados disponíveis para doses superiores.

Não existe nenhum antídoto específico conhecido para uma sobredosagem de casirivimab e imdevimab. O tratamento da sobredosagem deve consistir em medidas de suporte gerais, incluindo a monitorização dos sinais vitais e a observação do estado clínico do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas e imunoglobulinas, anticorpos monoclonais antivíricos. Código ATC: J06BD07

Mecanismo de ação

Casirivimab (IgG1 κ) e imdevimab (IgG1 λ) são dois anticorpos monoclonais humanos recombinantes não modificados nas regiões Fc. Casirivimab e imdevimab ligam-se a epítomos não sobreponíveis do domínio de ligação do recetor (DLR) da proteína *spike* do SARS-CoV-2. Isto previne a ligação do DLR ao recetor ECA2 humano, prevenindo, assim, a entrada do vírus nas células.

Atividade antiviral *in vitro*

Num ensaio de neutralização do vírus SARS-CoV-2 em células Vero E6, casirivimab, imdevimab, e casirivimab e imdevimab em conjunto, neutralizaram o SARS-CoV-2 (isolado USA-WA1/2020), com valores de CE₅₀ de 37,4 pM (0,006 µg/ml), 42,1 pM (0,006 µg/ml) e 31,0 pM (0,005 µg/ml), respetivamente.

Resistência

Existe um risco potencial de falência do tratamento devido ao desenvolvimento de variantes do vírus resistentes a casirivimab e imdevimab administrados em conjunto.

A atividade neutralizante de casirivimab, de imdevimab, e de casirivimab e imdevimab em conjunto, foi avaliada contra variantes da proteína S, incluindo variantes de preocupação/interesse conhecidas, variantes identificadas em estudos de escape *in vitro* e variantes provenientes de dados genómicos do SARS-CoV-2 disponíveis publicamente, obtidos a partir da base de dados *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID). A Tabela 5 apresenta a atividade neutralizante de casirivimab e imdevimab contra as variantes de preocupação/interesse.

Tabela 5: Dados de neutralização de partículas semelhantes a vírus pseudotipadas para a sequência completa ou para substituições chaves na proteína S das variantes de SARS-CoV-2, consideradas variantes de preocupação/interesse*, com casirivimab e imdevimab isolados ou em conjunto

Linhagem com substituições na proteína <i>spike</i>	Substituições principais testadas	Suscetibilidade reduzida a casirivimab e imdevimab em conjunto	Suscetibilidade reduzida a casirivimab isolado	Suscetibilidade reduzida a imdevimab isolado
B.1.1.7 (com origem no Reino Unido/Alfa)	Proteína S completa ^a	sem alteração ^e	sem alteração ^e	sem alteração ^e
B.1.351 (com origem na África do Sul/Beta)	Proteína S completa ^b	sem alteração ^e	45 vezes	sem alteração ^e
P.1 (com origem no Brasil/Gama)	Proteína S completa ^c	sem alteração ^e	418 vezes	sem alteração ^e
B.1.427/B.1.429 (com origem na Califórnia/Epsilon)	L452R	sem alteração ^e	sem alteração ^e	sem alteração ^e
B.1.526 (com origem em Nova Iorque/Iota) ^f	E484K	sem alteração ^e	25 vezes	sem alteração ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (com origem na Índia/Capa)	L452R+E484Q	sem alteração ^e	7 vezes	sem alteração ^e
B.1.617.2/AY.3 (com origem na Índia/Delta)	L452R+T478K	sem alteração ^e	sem alteração ^e	sem alteração ^e
AY.1/AY.2 ^g (com origem na Índia/Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	sem alteração ^e	9 vezes	sem alteração ^e
B.1.621/B.1.621.1 (com origem na Colômbia/Mu)	R346K, E484K, N501Y	sem alteração ^e	23 vezes	sem alteração ^e
C.37 (com origem no Peru/Lambda)	L452Q+F490S	sem alteração ^e	sem alteração ^e	sem alteração ^e
B.1.1.529/BA.1 (Ómicron)	Proteína S completa ^h	>1013 vezes	>1732 vezes	>754 vezes

^a Foi testada uma partícula semelhante a vírus (PSV) pseudotipada que expressa toda a proteína *spike* da variante.

Identificam-se, na variante, as seguintes alterações à proteína *spike wild-type*: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Foi testada uma PSV pseudotipada que expressa toda a proteína *spike* da variante. Identificam-se, na variante, as seguintes alterações à proteína *spike wild-type*: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Foi testada uma PSV pseudotipada que expressa toda a proteína *spike* da variante. Identificam-se, na variante, as seguintes alterações à proteína *spike wild-type*: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d Para a linhagem AY.1: Foi testada uma PSV pseudotipada que expressa toda a proteína *spike* da variante. Identificam-se, na variante, as seguintes alterações à proteína *spike wild-type*: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Sem alteração: redução ≤ 5 vezes na suscetibilidade.

^f Nem todos os isolados da linhagem de Nova Iorque apresentam a substituição E484K (à data de fevereiro de 2021).

^g Vulgarmente conhecida por "Delta plus".

^h Foi testada uma PSV pseudotipada que expressa toda a proteína *spike* da variante. Identificam-se, na variante, as seguintes alterações à proteína *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.

*Variantes de preocupação/interesse definidas pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2021) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Na Tabela 6, pode consultar-se uma lista exaustiva de variantes autênticas do SARS-CoV-2, consideradas de preocupação/interesse, avaliadas quanto à suscetibilidade a casirivimab e imdevimab isolados e em conjunto.

Tabela 6: Dados relativos à neutralização de variantes de preocupação/interesse autênticas do SARS-CoV-2 com casirivimab e imdevimab isolados ou em conjunto

Linhagem com substituição na proteína <i>spike</i>	Suscetibilidade reduzida a casirivimab e imdevimab em conjunto	Suscetibilidade reduzida a casirivimab isolado	Suscetibilidade reduzida a imdevimab isolado
B.1.1.7 (com origem no Reino Unido/alfa)	sem alteração ^a	sem alteração ^a	sem alteração ^a
B.1.351 (com origem na África do Sul/beta)	sem alteração ^a	5 vezes	sem alteração ^a
P.1 (com origem no Brasil/Gama)	sem alteração ^a	371 vezes	sem alteração ^a
B.1.617.1 (com origem na Índia/Capa)	sem alteração ^a	6 vezes	sem alteração ^a
B.1.617.2 (com origem na Índia/Delta)	sem alteração ^a	sem alteração ^a	sem alteração ^a

^a Sem alteração: redução ≤ 5 vezes na suscetibilidade.

Eficácia clínica

Tratamento da COVID-19

COV-2067

O COV-2067 foi um ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, no qual casirivimab e imdevimab foram avaliados no tratamento de indivíduos com COVID-19 (sintomáticos, com deteção de SARS-CoV-2 por reação em cadeia da polimerase quantitativa com transcriptase reversa [RT-qPCR]), que não necessitavam de oxigénio suplementar e que apresentavam risco aumentado de progressão para doença grave.

Na coorte 1 da Fase 3 deste ensaio, os indivíduos que não tinham sido vacinados contra o SARS-CoV-2 foram aleatorizados, no período de 7 dias após o aparecimento dos sintomas, para uma única perfusão intravenosa de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab (n = 1 347), 1 200 mg de casirivimab e 1 200 mg de imdevimab (n = 2 036) ou placebo (n = 2 009).

Os indivíduos na coorte 1 da Fase 3 tinham, pelo menos, um fator de risco apresentado no protocolo para o desenvolvimento de COVID-19 grave (os quais incluíam idade > 50 anos; obesidade definida por um IMC ≥ 30 kg/m²; doença cardiovascular, incluindo hipertensão; doença pulmonar crónica, incluindo asma; diabetes mellitus tipo 1 e 2; doença renal crónica, incluindo doentes em diálise; doença hepática crónica; gravidez e imunossupressão).

A mediana das idades foi de 50 anos (sendo que 13,1% dos indivíduos tinham idade igual ou superior a 65 anos) e 51,4% dos indivíduos eram do sexo feminino. As características demográficas e da doença no início do estudo encontravam-se bem equilibradas entre os grupos de tratamento com casirivimab e imdevimab e com placebo.

O objetivo primário foi a proporção de indivíduos com ≥ 1 hospitalização relacionada com a COVID-19 ou morte por todas as causas até ao dia 29.

Tabela 7: Resumo dos resultados do objetivo primário da fase 3 do estudo COV-2067

	1 200 mg IV	Placebo	2 400 mg IV	Placebo
	n = 1 192	n = 1 193	n = 1 812	n = 1 790
Doentes da mFAS com ≥ 1 hospitalização relacionada com a COVID-19 ou morte até ao dia 29				
Redução do risco	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Número de doentes com acontecimentos	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: a população *full analysis set* modificada incluiu indivíduos com um resultado positivo num teste RT-qPCR para SARS-CoV-2 por exsudado nasofaríngeo na aleatorização e com, pelo menos, um fator de risco para COVID-19 grave.

A mediana do tempo até à resolução dos sintomas, de acordo com um registo diário de sintomas específico do ensaio, diminuiu de 13 dias, com placebo, para 10 dias, com ambas as doses de casirivimab e imdevimab (p < 0,0001).

RECOVERY

O RECOVERY é um estudo em curso, em plataforma, multicêntrico, aleatorizado, controlado e aberto, para avaliar a eficácia e a segurança de possíveis tratamentos em indivíduos hospitalizados com COVID-19. O RECOVERY incluiu indivíduos hospitalizados não submetidos a oxigenoterapia, submetidos a oxigenoterapia de baixo ou alto fluxo, ventilação não invasiva ou invasiva e ECMO. Neste ensaio, 9 785 indivíduos no Reino Unido foram aleatorizados para receber uma única perfusão IV de 4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab + terapêutica habitual (n=4 839) ou apenas terapêutica padrão habitual (n=4 946; doravante designada terapêutica habitual isolada). Os indivíduos podiam receber entre 0 e 4 tratamentos além da terapêutica padrão habitual.

Os indivíduos apresentavam suspeita clínica de infeção por SARS-CoV-2 ou infeção confirmada em laboratório e foram incluídos independentemente do suporte respiratório de que necessitavam. Os resultados dos testes serológicos iniciais foram utilizados para estabelecer as populações em análise.

No início do estudo, a idade média era de 62 anos (30% dos indivíduos tinham idade igual ou superior a 70 anos e foram incluídos 11 adolescentes com idade ≥ 12 e < 18 anos) e 63% dos indivíduos eram do sexo masculino. As características demográficas e da doença no início do estudo encontravam-se bem equilibradas entre o grupo de tratamento com casirivimab e imdevimab e o grupo de tratamento com terapêutica habitual isolada. Os indivíduos foram recrutados para o estudo numa altura em que a variante B.1.1.7 (alfa) era a variante dominante no Reino Unido. Quanto ao suporte respiratório, 7% dos indivíduos não estavam a receber oxigénio suplementar, 61% estavam a receber oxigénio simples, 26% estavam a fazer ventilação não invasiva e 6% estavam a fazer ventilação invasiva (incluindo 17 doentes submetidos a ECMO). Em indivíduos seronegativos no início do estudo, 10% não estavam a receber oxigénio suplementar no início do estudo, 66% estavam a receber oxigénio simples, 21% estavam a fazer ventilação não invasiva e 2% estavam a fazer ventilação invasiva (incluindo um indivíduo submetido a ECMO). Cerca de 94% de todos os indivíduos aleatorizados receberam corticosteroides no âmbito da terapêutica padrão de base.

O objetivo primário foi a mortalidade por todas as causas aos 28 dias em todos os indivíduos aleatorizados que estavam seronegativos no início do estudo. Os resultados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Resumo dos resultados do objetivo primário do estudo RECOVERY

	4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab (por via intravenosa) + terapêutica habitual	Apenas terapêutica habitual
	n=1 633	n=1 520
Mortalidade por todas as causas em doentes seronegativos aos 28 dias		
Número de indivíduos com mortalidade por todas as causas (%)	396 (24%)	452 (30%)
Razão de taxas (IC 95%)	0,79 (0,69 – 0,91) (p=0,0009)	

Em doentes seropositivos, a mortalidade por todas as causas aos 28 dias foi de 16% (410/2636) no braço de casirivimab + imdevimab e de 15% (384/2636) no braço de terapêutica habitual isolada (razão de taxas: 1,09 [IC 95%: 0,94 – 1,25]).

Em indivíduos seronegativos com idade \geq 80 anos, a mortalidade por todas as causas aos 28 dias foi de 54,5% (126/231) e 57,5% (134/233) nos braços de casirivimab + imdevimab e de terapêutica habitual isolada, respetivamente (razão de taxas: 0,97 [IC 95%: 0,76 – 1,25]).

Os testes estatísticos ao objetivo secundário não estavam contemplados na hierarquia, pelo que são considerados descritivos.

O objetivo secundário de ter alta com vida do hospital no período de 28 dias foi mais frequente na população aleatorizada total seronegativa tratada com casirivimab e imdevimab em comparação com terapêutica habitual isolada (64% vs. 58%; razão de taxas 1,19 [IC 95%: 1,09; 1,31]), com uma mediana da duração da hospitalização 4 dias inferior (13 dias vs. 17 dias).

Na população constituída por todos os indivíduos aleatorizados e seronegativos que não se encontravam a fazer ventilação mecânica invasiva no início do estudo, o tratamento com casirivimab e imdevimab esteve associado a uma diminuição do risco de progressão para o objetivo composto de ventilação mecânica invasiva ou morte (31% vs. 37%; razão de risco 0,83 [IC 95%: 0,75; 0,92]).

COV-2066

O COV-2066 foi um ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, no qual casirivimab e imdevimab foram avaliados no tratamento de indivíduos hospitalizados com COVID-19 submetidos a oxigenoterapia de baixo fluxo (por exemplo, máscara facial ou cânula nasal) ou sem oxigénio suplementar. Neste ensaio de fase 2/3, 1 197 indivíduos tinham um resultado positivo num teste RT-qPCR para SARS-CoV-2 no início do estudo e foram aleatorizados na proporção de 1:1:1 para uma perfusão intravenosa única de 1 200 mg de casirivimab e 1 200 mg de imdevimab (n=406), 4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg imdevimab (n=398) ou placebo (n=393), sendo que todos os indivíduos receberam casirivimab e imdevimab ou placebo a par da terapêutica padrão habitual para a COVID-19. A dimensão global da amostra foi inferior ao esperado devido à conclusão precoce do estudo após vários meses em que se verificaram taxas de recrutamento baixas. No geral, em doentes que não estavam a receber oxigénio suplementar ou submetidos a oxigenoterapia de baixo fluxo, observaram-se efeitos semelhantes com casirivimab e imdevimab 2 400 mg e com casirivimab e imdevimab 8 000 mg, o que é indicativo de ausência de um efeito de dose nesta população. Estes grupos posológicos foram combinados quando comparados com o grupo de placebo na análise de eficácia.

No início do estudo, a mediana das idades foi de 62 anos (sendo que 44% dos indivíduos tinham idade igual ou superior a 65 anos) e 54% dos indivíduos eram do sexo masculino, 43% dos indivíduos eram seronegativos, 48% eram seropositivos e 9% tinham um estado serológico desconhecido. Quanto ao suporte respiratório inicial, 44% dos indivíduos não estavam a receber oxigénio suplementar e 56% estavam a fazer oxigenoterapia de baixo fluxo. Antes da aleatorização, cerca de 33% dos indivíduos

receberam remdesivir e 50% receberam corticosteroides sistêmicos como parte da terapêutica habitual de base. As características demográficas e da doença no início do estudo encontravam-se bem equilibradas entre os grupos de tratamento com casirivimab e imdevimab e com placebo.

O objetivo primário de eficácia virológica foi a alteração diária em relação ao início do estudo na média ponderada no tempo (TWA) da carga viral (\log_{10} cópias/ml) até ao Dia 7, medida através de RT-qPCR em amostras de exsudado nasofaríngeo, em indivíduos que eram seronegativos e tinham um resultado positivo num teste RT-qPCR para SARS-CoV-2 no início do estudo. O tratamento com casirivimab e imdevimab no grupo das doses combinadas originou uma redução estatisticamente significativa na carga viral média, pelo método dos mínimos quadrados (\log_{10} cópias/ml), em comparação com o placebo (-0,28 \log_{10} cópias/ml/dia para casirivimab e imdevimab; $p=0,0172$).

O objetivo clínico primário foi a proporção de indivíduos que faleceram ou iniciaram ventilação mecânica tendo um resultado positivo num teste RT-qPCR para SARS-CoV-2.

O tratamento com casirivimab e imdevimab no grupo das doses combinadas originou uma proporção reduzida de mortes ou ventilação mecânica em indivíduos com carga viral elevada entre o dia 6 e o dia 29, mas o objetivo não atingiu significância estatística (redução do risco relativo [RRR] 25,5% [IC 95%: -16,2%; 52,2%]; $p=0,2048$).

O tratamento com casirivimab e imdevimab no grupo das doses combinadas originou uma RRR de 47,1% (IC 95%: 10,2%; 68,8%) na proporção de mortes ou ventilação mecânica em indivíduos seronegativos entre o dia 6 e o dia 29.

Numa análise *post-hoc* correspondente de todos os indivíduos seronegativos aleatorizados com idade ≥ 80 anos, a mortalidade por todas as causas entre o Dia 1 e o Dia 29 foi de 18,1% (19/105 indivíduos) e 30,0% (18/60 indivíduos) nos braços de casirivimab + imdevimab (doses combinadas) e de placebo, respetivamente (razão de risco 0,60 [IC 95%: 0,34; 1,06]).

Prevenção da COVID-19

O COV-2069 foi um ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, no qual se comparou a administração subcutânea de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab com placebo, na prevenção da COVID-19 em indivíduos assintomáticos que contactaram com indivíduos infetados com SARS-CoV-2, sintomáticos, do mesmo agregado familiar (casos índice). Os indivíduos não tinham sido vacinados contra o SARS-CoV-2.

Os indivíduos foram aleatorizados 1:1 para casirivimab em associação com imdevimab ou placebo no período de 96 horas após a colheita da amostra do primeiro caso índice que teve um resultado positivo (RT-qPCR) para o SARS-CoV-2.

Os indivíduos aleatorizados com um resultado negativo num teste RT-qPCR para SARS-CoV-2 no início do estudo foram colocados na coorte A e os indivíduos com um resultado positivo num teste RT-qPCR para SARS-CoV-2 foram colocados na coorte B.

Coorte A

A população de análise primária incluiu indivíduos com um resultado negativo de um teste RT-qPCR para SARS-CoV-2 e seronegativos no início do estudo. Os indivíduos seropositivos ou com serologia indeterminada/em falta no início do estudo foram excluídos da análise primária de eficácia.

Na população de análise primária no início do estudo, a mediana das idades foi de 44 anos (sendo que 9% dos indivíduos tinham idade igual ou superior a 65 anos) e 54% dos indivíduos eram do sexo feminino. As características demográficas e da doença no início do estudo encontravam-se bem equilibradas entre os grupos de tratamento com casirivimab e imdevimab e com placebo.

O objetivo primário foi a proporção de indivíduos que desenvolveram COVID-19 sintomática confirmada por RT-qPCR até ao Dia 29. Houve uma redução estatisticamente significativa de 81% no

risco de desenvolvimento de COVID-19 com o tratamento com casirivimab e imdevimab *versus* placebo. Numa análise de sensibilidade que incluiu todos os indivíduos com RT-qPCR negativo no início do estudo, independentemente do estado serológico inicial, obteve-se uma redução estatisticamente significativa de 82% no risco de desenvolvimento de COVID-19 com o tratamento com casirivimab em associação com imdevimab, em comparação com placebo.

Tabela 9: Análise primária do estudo COV-2069, coorte A

	Casirivimab em associação com imdevimab (dose única de 1 200 mg)	Placebo
População de análise primária: indivíduos seronegativos no início do estudo	n = 753	n = 752
Risco de COVID-19		
Até ao Dia 29 (objetivo primário)		
Redução do risco não ajustada (Razão de probabilidades ajustada, valor-p) ¹	81% (0,17; p < 0,0001)	
Número de indivíduos com acontecimentos	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹ O intervalo de confiança (IC) com valor-p baseia-se na razão de probabilidades (grupo casirivimab em associação com imdevimab vs. grupo placebo), com recurso ao modelo de regressão logística com os efeitos categóricos fixos de grupo de tratamento, grupo etário (idade em anos: ≥ 12 a < 50 e ≥ 50) e região (EUA vs. fora dos EUA).

Coorte B

A população de análise primária incluiu indivíduos assintomáticos com um resultado positivo de um teste RT-qPCR para SARS-CoV-2 e seronegativos no início do estudo.

Na população de análise primária no início do estudo, a mediana das idades foi de 40 anos (sendo que 11% dos indivíduos tinham idade igual ou superior a 65 anos) e 55% dos indivíduos eram do sexo feminino. As características demográficas e da doença no início do estudo encontravam-se bem equilibradas entre os grupos de tratamento com casirivimab em associação com imdevimab e com placebo.

O objetivo primário de eficácia foi a proporção de indivíduos que desenvolveram COVID-19 confirmada por RT-qPCR até ao Dia 29. Houve uma redução de 31% no risco de desenvolvimento de COVID-19 com o tratamento com casirivimab em associação com imdevimab vs. placebo. Numa análise de sensibilidade que incluiu todos os indivíduos com RT-qPCR positivo no início do estudo, independentemente do estado serológico inicial, obteve-se uma redução de 35% no risco de COVID-19 confirmada por RT-qPCR com o tratamento com casirivimab em associação com imdevimab, em comparação com placebo.

Tabela 10: Análise primária do estudo COV-2069, coorte B

	Casirivimab em associação com imdevimab (dose única de 1 200 mg)	Placebo
População de análise primária: seronegativos no início do estudo	n = 100	n = 104
Risco de COVID-19		
Redução global do risco até ao dia 29 (objetivo primário)		
Redução do risco não ajustada (Razão de probabilidades ajustada, valor-p) ¹	31% (0,54; p = 0,0380)	
Número de indivíduos com acontecimentos	29 (29%)	44 (42,3%)

¹ O intervalo de confiança (IC) com valor-p baseia-se na razão de probabilidades (grupo casirivimab em associação com imdevimab vs. grupo placebo), com recurso ao modelo de regressão logística com os efeitos categóricos fixos de grupo de tratamento, grupo etário (idade em anos: ≥ 12 a < 50 e ≥ 50) e região (EUA vs. fora dos EUA).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Tanto casirivimab como imdevimab exibiram uma farmacocinética linear e proporcional à dose nos intervalos de dose avaliados em estudos clínicos para administração intravenosa (150 a 4 000 mg de cada anticorpo monoclonal) e subcutânea (300 e 600 mg de cada anticorpo monoclonal).

As médias da concentração máxima (C_{max}), da área sob a curva entre o dia 0 e o dia 28 (AUC_{0-28}) e da concentração 28 dias após a administração (C_{28}) de casirivimab e imdevimab foram comparáveis após uma dose única intravenosa de 1 200 mg (600 mg de cada anticorpo monoclonal) (182,7 mg/l, 1 754,9 mg.dia/l e 37,9 mg/l, respetivamente, no caso de casirivimab, e 181,7 mg/l, 1 600,8 mg.dia/l e 27,3 mg/l, respetivamente, no caso de imdevimab) e uma dose única subcutânea de 1 200 mg (600 mg de cada anticorpo monoclonal) (52,5 mg/l, 1 121,7 mg.dia/l e 30,5 mg/l, respetivamente, no caso de casirivimab, e 49,2 mg/l, 1 016,9 mg.dia/l e 25,9 mg/l, respetivamente, no caso de imdevimab).

Para o regime intravenoso de 8 000 mg (4 000 mg de cada anticorpo monoclonal) em doentes com necessidade de oxigénio suplementar, as médias da concentração máxima (C_{max}), da área sob a curva entre o dia 0 e o dia 28 (AUC_{0-28}) e da concentração 28 dias após a administração (C_{28}) de casirivimab e imdevimab foram de 1 046 mg/l, 9 280 mg.dia/l, 165,2 mg/l, respetivamente, no caso de casirivimab, e 1 132 mg/l, 8 789 mg.dia/l e 136,2 mg/l, respetivamente, no caso de imdevimab, após uma dose única intravenosa.

Para a profilaxia pré-exposição nos regimes intravenoso e subcutâneo, com a administração mensal de 300 mg de casirivimab e 300 mg imdevimab após uma dose inicial (de carga) de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab, as medianas das concentrações séricas mínimas no estado estacionário previstas de casirivimab e imdevimab são semelhantes às concentrações séricas médias observadas no dia 29 para uma dose única subcutânea de 1 200 mg de casirivimab e imdevimab (600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab).

Absorção

A administração de casirivimab e imdevimab na forma de uma dose única intravenosa resulta em concentrações séricas máximas no final da perfusão. A mediana (amplitude) do tempo até se atingir a concentração sérica máxima de casirivimab e imdevimab (T_{max}), após uma dose única subcutânea de 600 mg de cada anticorpo monoclonal, é de 6,7 (amplitude 3,4 - 13,6) dias e 6,6 (amplitude 3,4 - 13,6) dias para casirivimab e imdevimab, respetivamente. Após uma dose única subcutânea de 600 mg de cada anticorpo monoclonal, casirivimab e imdevimab apresentaram uma biodisponibilidade estimada de 71,8% e 71,7%, respetivamente.

Distribuição

O volume de distribuição total, estimado através da análise farmacocinética populacional, foi de 7,072 l e 7,183 l para casirivimab e imdevimab, respetivamente.

Biotransformação

Tratando-se de anticorpos monoclonais humanos IgG1, é expectável que casirivimab e imdevimab sejam degradados em pequenos péptidos e aminoácidos através de vias catabólicas, da mesma forma que as IgG endógenas.

Eliminação

As semividas de eliminação sérica médias (percentil 5; 95) após uma dose de 600 mg de cada anticorpo monoclonal foram de 29,8 (16,4; 43,1) dias e 26,2 (16,9; 35,6) dias, respetivamente, para casirivimab e imdevimab. As depurações médias (percentil 5; 95) foram de 0,188 (0,11; 0,30) e 0,227 (0,15; 0,35), respetivamente, para casirivimab e imdevimab.

Em doentes com necessidade de oxigénio suplementar, as semividas de eliminação sérica médias (percentil 5; 95) após uma dose de 4 000 mg de cada anticorpo monoclonal foram de 21,9 (12,4; 36,9) dias e 18,8 (11,7; 29,4) dias, respetivamente, para casirivimab e imdevimab. As depurações médias (percentil 5; 95) foram de 0,303 (0,156; 0,514) e 0,347 (0,188; 0,566), respetivamente, para casirivimab e imdevimab.

População pediátrica

Nos doentes adolescentes com COVID-19 (com idade igual ou superior a 12 anos e que pesem, pelo menos, 40 kg, no COV-2067) que receberam uma dose única IV de 1 200 mg, a concentração média \pm DP no final da perfusão e 28 dias após a administração foi de $172 \pm 96,9$ mg/l e $54,3 \pm 17,7$ mg/l, no caso de casirivimab, e 183 ± 101 mg/l e $45,3 \pm 13,1$ mg/l, no caso de imdevimab.

Nos doentes adolescentes não infetados com SARS-CoV-2 (com idade igual ou superior a 12 anos e que pesem, pelo menos, 40 kg, no COV-2069) que receberam uma dose única SC de 1 200 mg, a concentração média \pm DP 28 dias após a administração foi de $44,9 \pm 14,7$ mg/l, no caso de casirivimab, e $36,5 \pm 13,2$ mg/l, no caso de imdevimab.

A farmacocinética de casirivimab e imdevimab em crianças com idade < 12 anos ainda não foi estabelecida.

A farmacocinética de casirivimab e imdevimab em crianças hospitalizadas com idade < 18 anos com necessidade de oxigénio suplementar ainda não foi estabelecida.

Idosos

Na análise farmacocinética populacional, a idade (18 anos a 96 anos) não foi identificada como sendo uma co-variável significativa na farmacocinética de casirivimab e imdevimab.

Compromisso renal

Não se prevê que casirivimab e imdevimab estejam sujeitos a eliminação renal significativa devido ao seu peso molecular (> 69 kDa).

Compromisso hepático

Não se prevê que casirivimab e imdevimab estejam sujeitos a eliminação hepática significativa.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade, genotoxicidade e toxicologia reprodutiva com casirivimab e imdevimab. Não é expectável que os anticorpos como casirivimab e imdevimab apresentem potencial genotóxico ou carcinogénico. Em estudos de reatividade cruzada nos tecidos

com casirivimab e imdevimab, utilizando tecidos de macacos e humanos adultos e tecidos fetais humanos, não foi detetada ligação.

Num estudo de toxicologia em macacos cynomolgus, foram observados achados não adversos no fígado (ligeiros aumentos transitórios na AST e na ALT).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

L-histidina
monocloridrato de L-histidina monohidratada
polissorbato 80
sacarose
água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir: 2 anos

Frascos para injetáveis multidose de 1 332 mg em embalagem conjunta

Após a perfuração inicial: Se não for utilizado imediatamente, o medicamento no frasco para injetáveis pode ser conservado durante 16 horas à temperatura ambiente, até 25 °C, ou durante não mais de 48 horas no frigorífico (2 °C a 8 °C). Ultrapassadas estas condições e tempos, a conservação anterior à utilização será da responsabilidade do utilizador.

Solução diluída para administração intravenosa

A solução no frasco para injetáveis requer diluição antes da administração. A solução para perfusão preparada destina-se a ser utilizada imediatamente. A estabilidade física e química em uso foi demonstrada durante 20 horas à temperatura ambiente (até 25 °C), e durante 72 horas entre 2 °C a 8 °C. Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, as condições e os tempos de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador, e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas entre 2 °C a 8 °C, exceto se a diluição tiver ocorrido sob condições assépticas, controladas e validadas. Se tiver sido refrigerado, deixar o saco de perfusão intravenosa atingir a temperatura ambiente durante cerca de 30 minutos antes da administração.

Conservação das seringas para administração subcutânea

As seringas preparadas devem ser administradas imediatamente. A estabilidade física e química em uso foi demonstrada durante 24 horas à temperatura ambiente (até 25 °C), e durante 72 horas entre 2 °C a 8 °C. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os tempos de conservação anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas entre 2 °C a 8 °C, exceto se a preparação tiver ocorrido sob condições assépticas, controladas e validadas. Se tiverem sido refrigeradas, deixar as seringas atingir a temperatura ambiente durante cerca de 10 a 15 minutos antes da administração.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Não agitar.

Manter os frascos para injetáveis na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ronapreve é fornecido em frascos para injetáveis de vidro transparente tipo 1 de 20 ml.

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml solução injetável ou para perfusão, frascos para injetáveis multidose

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis de cada anticorpo:

Embalagem de dois frascos para injetáveis de vidro transparente tipo 1 de 20 ml com rolha de borracha de butilo, contendo um frasco para injetáveis com 11,1 ml de solução de 1 332 mg de casirivimab e um frasco para injetáveis com 11,1 ml de solução de 1 332 mg de imdevimab.

6.6 Precauções especiais de eliminação e de manuseamento

Preparação de Ronapreve para perfusão intravenosa

Ronapreve deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando técnica asséptica:

1. Retirar os frascos para injetáveis de casirivimab e imdevimab do frigorífico e deixar atingir a temperatura ambiente durante cerca de 20 minutos antes da preparação.
 - Não expor a calor direto.
 - Não agitar os frascos para injetáveis.
2. Antes da administração, inspecionar visualmente os frascos para injetáveis de casirivimab e imdevimab quanto à presença de partículas e alteração de cor. Caso se observe qualquer uma destas situações, o frasco para injetáveis tem de ser rejeitado e substituído por um novo frasco para injetáveis.
 - A solução de cada frasco para injetáveis deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálida.
3. Obter um saco de perfusão intravenosa pré-cheio (em cloreto de polivinilo [PVC] ou poliolefina [PO]) contendo 50 ml, 100 ml, 150 ml ou 250 ml de cloreto de sódio injetável 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose injetável 50 mg/ml (5%).
4. Usando uma seringa e uma agulha estéreis, retirar o volume adequado de casirivimab e imdevimab de cada frasco para injetáveis e injetar num saco de perfusão pré-cheio contendo cloreto de sódio injetável 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose injetável 50 mg/ml (5%) (ver secção 4.2, Tabela 1).
5. Misturar suavemente o saco de perfusão por inversão. Não agitar.
6. Ronapreve não tem conservantes, pelo que a solução para perfusão diluída deve ser administrada imediatamente.

Administração de Ronapreve por perfusão intravenosa

- Reunir os materiais recomendados para a perfusão:
 - Conjunto de perfusão em cloreto de polivinilo (PVC), PVC revestido por polietileno (PE) ou poliuretano (PU)
 - Filtro em linha ou complementar de 0,2 micrómetros a 5 micrómetros para administração intravenosa, em polietersulfona, polisulfona ou poliamida

- Ligar o conjunto de perfusão ao saco de perfusão intravenosa.
- Preparar o conjunto de perfusão.
- Administrar toda a solução para perfusão no saco, por bomba ou gravidade, através de uma linha intravenosa contendo um filtro em linha ou complementar estéril de 0,2 micrómetros a 5 micrómetros para administração intravenosa, em polietersulfona, polisulfona ou poliamida.
- A solução para perfusão preparada não deve ser administrada em simultâneo com quaisquer outros medicamentos. Desconhece-se a compatibilidade da injeção de casirivimab e imdevimab com soluções e medicamentos para administração intravenosa além de cloreto de sódio injetável 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose injetável 50 mg/ml (5%).
- Após a conclusão da perfusão, lavar a tubagem com cloreto de sódio injetável 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose injetável 50 mg/ml (5%) para garantir a administração da dose necessária.
- Os indivíduos devem ser monitorizados após a perfusão intravenosa de acordo com a prática clínica local.

Preparação de Ronapreve para injeção subcutânea

Retirar o(s) frasco(s) para injetáveis de casirivimab e imdevimab do frigorífico e deixar atingir a temperatura ambiente durante cerca de 20 minutos antes da preparação.

Não expor a calor direto.

Não agitar os frascos para injetáveis.

Antes da administração, inspecionar visualmente o(s) frasco(s) para injetáveis de casirivimab e imdevimab quanto à presença de partículas e alteração de cor. Caso se observe qualquer uma destas situações, o frasco para injetáveis tem de ser rejeitado e substituído por um novo frasco para injetáveis. A solução de cada frasco para injetáveis deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálida.

1. Ronapreve deve ser preparado utilizando o número adequado de seringas (ver secção 4.2, Tabela 3). Obter seringas de polipropileno de 3 ml ou 5 ml com ligação *luer* e agulhas de transferência de calibre 21 G.
2. Usando uma seringa e uma agulha estéreis, retirar o volume adequado de casirivimab e imdevimab de cada frasco para injetáveis para cada seringa (ver secção 4.2, Tabela 3), num total de 4 seringas para a dose total combinada de 1 200 mg e um total de 2 seringas para a dose total combinada de 600 mg. Conservar qualquer medicamento remanescente de acordo com as instruções na Secção 6.3.
3. Substituir a agulha de transferência de calibre 21 G por uma agulha para injeção subcutânea de calibre 25 G ou 27 G.
4. Este medicamento não tem conservantes, pelo que as seringas preparadas devem ser administradas imediatamente. Se a administração imediata não for possível, conservar as seringas preparadas de casirivimab e imdevimab entre 2 °C a 8 °C durante não mais de 72 horas e à temperatura ambiente, até 25 °C, durante não mais de 24 horas. Se tiverem sido refrigeradas, deixar as seringas atingir a temperatura ambiente durante cerca de 10 a 15 minutos antes da administração.

Administração de Ronapreve por injeção subcutânea

- Para administrar a dose de 1 200 mg de Ronapreve (600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab), reunir 4 seringas (ver secção 4.2, Tabela 3) e preparar as injeções subcutâneas.
- Para administrar a dose de 600 mg de Ronapreve (300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab), reunir 2 seringas (ver secção 4.2, Tabela 3) e preparar as injeções subcutâneas.
- Devido ao volume, administrar as injeções subcutâneas consecutivamente, em diferentes zonas do corpo (na zona superior das coxas, na zona superior externa dos braços ou no abdómen, evitando os 5 cm em torno do umbigo e a cintura).

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Devem respeitar-se rigorosamente os pontos seguintes relativos à utilização e à eliminação de seringas e outros objetos médicos cortantes:

- As agulhas e as seringas nunca devem ser reutilizadas.
- Colocar todas as agulhas e seringas utilizadas num recipiente para eliminação de objetos cortantes (recipiente descartável resistente a perfuração).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1601/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de novembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Estados Unidos

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

● **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

● **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM – Utilização única

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ronapreve 300 mg + 300 mg solução injetável ou para perfusão
casirivimab/imdevimab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 300 mg/2,5 ml de casirivimab (120 mg/ml).
Um frasco para injetáveis contém 300 mg/2,5 ml de imdevimab (120 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

L-histidina, monoclórato de L-histidina monohidratada, polissorbato 80, sacarose, água para
preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável ou para perfusão
300 mg/2,5 ml
2 frascos para injetáveis de 2,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Para utilização por via intravenosa ou via subcutânea
Por via IV, casirivimab e imdevimab têm que ser administrados em conjunto
Por via SC, casirivimab e imdevimab têm que ser administrados de forma consecutiva
Apenas para utilização única

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar. **Não agitar os frascos para injetáveis.** Manter os frascos para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1601/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE CASIRIVIMAB – Frasco para injetáveis
para utilização única**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ronapreve 300 mg + 300 mg solução injetável ou para perfusão
casirivimab
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

300 mg/2,5 ml

6. OUTROS

Tem que ser administrado com imdevimab

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE IMDEVIMAB – Frasco para injetáveis para utilização única

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ronapreve 300 mg + 300 mg solução injetável ou para perfusão
imdevimab
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

300 mg/2,5 ml

6. OUTROS

Tem que ser administrado com casirivimab

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM – Multidose

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml solução injetável ou para perfusão
casirivimab/imdevimab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis multidose contém 1 332 mg/11,1 ml de casirivimab (120 mg/ml).
Um frasco para injetáveis multidose contém 1 332 mg/11,1 ml de imdevimab (120 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

L-histidina, monoclóridato de L-histidina monohidratada, polissorbato 80, sacarose, água para
preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável ou para perfusão
1 332 mg/11,1 ml
2 frascos para injetáveis multidose de 11,1 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Para utilização por via intravenosa ou via subcutânea
Por via IV, casirivimab e imdevimab têm que ser administrados em conjunto
Por via SC, casirivimab e imdevimab têm que ser administrados de forma consecutiva

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar. **Não agitar os frascos para injetáveis.** Manter os frascos para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1601/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE CASIRIVIMAB – Frasco para injetáveis
multidose**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml solução injetável ou para perfusão
casirivimab
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 332 mg/11,1 ml

6. OUTROS

Tem que ser administrado com imdevimab

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE IMDEVIMAB – Frasco para injetáveis
multidose**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml solução injetável ou para perfusão
imdevimab
IV/SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 332 mg/11,1 ml

6. OUTROS

Tem que ser administrado com casirivimab

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ronapreve 300 mg + 300 mg solução injetável ou para perfusão

casirivimab e imdevimab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Ronapreve e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Ronapreve
3. Como lhe é administrado Ronapreve
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ronapreve
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ronapreve e para que é utilizado

O que é Ronapreve

Ronapreve contém as substâncias ativas “casirivimab” e “imdevimab”. Casirivimab e imdevimab são um tipo de proteínas denominadas “anticorpos monoclonais”.

Para que é utilizado Ronapreve

Ronapreve é utilizado para tratar adultos e adolescentes a partir dos 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, que tenham COVID-19, que não necessitem de oxigénio para tratar a COVID-19 e que apresentem risco aumentado de vir a ter doença grave, com base na avaliação do seu médico.

Ronapreve é utilizado para tratar a COVID-19 em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, que necessitem de oxigénio para o tratamento da COVID-19 e que tenham um resultado negativo num teste de anticorpos (proteínas do sistema de defesa do organismo) contra a COVID-19.

Ronapreve é utilizado para prevenir a COVID-19 em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg.

Como funciona Ronapreve

Ronapreve liga-se a uma proteína na superfície do coronavírus, denominada “proteína *spike*”. Isto impede que o vírus entre nas suas células e se espalhe entre as células.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Ronapreve

Não lhe poderá ser administrado Ronapreve

- se tem alergia ao casirivimab, ao imdevimab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Caso isto se aplique a si, fale com o seu médico ou enfermeiro assim que possível.

Advertências e precauções

- Este medicamento pode provocar reações alérgicas ou reações após a perfusão ou a injeção. Os sinais destas reações estão indicados na Secção 4. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum destes sinais ou sintomas.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com idade inferior a 12 anos ou a adolescentes que pesem menos de 40 kg.

Outros medicamentos e Ronapreve

Antes de lhe ser administrado Ronapreve, informe o médico ou o enfermeiro que o irá administrar sobre quaisquer outros medicamentos que esteja a tomar, ou que tenha tomado recentemente.

Após lhe ser administrado Ronapreve:

- informe o médico, enfermeiro ou farmacêutico de que recebeu este medicamento para tratar ou prevenir a COVID-19
- informe o médico, enfermeiro ou farmacêutico de que recebeu este medicamento, se for tomar uma vacina contra a COVID-19.

Gravidez e amamentação

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver grávida ou se puder estar grávida.

- Isto porque não existe informação suficiente para garantir que este medicamento é seguro para utilização na gravidez.
- Este medicamento só será administrado se os potenciais benefícios do tratamento forem superiores aos potenciais riscos para a mãe e para o feto.

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a amamentar.

- Isto porque ainda não se sabe se este medicamento passa para o leite materno humano, nem que efeitos poderá ter no bebé ou na produção de leite.
- O seu médico irá ajudá-la a decidir se deve continuar a amamentar ou iniciar o tratamento com este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é expectável que este medicamento tenha qualquer efeito na sua capacidade de conduzir.

3. Como lhe é administrado Ronapreve

Que quantidade é administrada?

A dose recomendada para o tratamento da COVID-19 dependerá da gravidade da doença.

A dose recomendada para o tratamento da COVID-19 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, que não necessitem de oxigenoterapia, é de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab.

A dose recomendada para o tratamento da COVID-19 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, que necessitem de oxigenoterapia, é de 4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab.

A dose recomendada para a prevenção da COVID-19 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, é de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab.

A dose recomendada para a prevenção contínua da COVID-19 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, é de uma dose inicial de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab e de doses subsequentes de 300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab, uma vez a cada quatro semanas.

Como é que este medicamento é administrado?

Casirivimab e imdevimab podem ser administrados numa única perfusão (gota a gota) numa veia, ao longo de 20 a 60 minutos. Em doentes que não necessitem de oxigenoterapia e que apresentem risco aumentado de vir a ter doença grave, este medicamento também pode ser administrado na forma de injeções administradas imediatamente uma a seguir à outra, sob a pele, dadas em zonas diferentes do corpo, caso a perfusão conduzisse a um atraso no tratamento. O seu médico ou enfermeiro irão decidir durante quanto tempo será monitorizado após lhe ser administrado o medicamento. Isto é para o caso de ter quaisquer efeitos indesejáveis.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com Ronapreve.

Reações após a perfusão

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum destes sinais de uma reação alérgica ou reação listada abaixo, durante ou após a perfusão. Pode ser necessário reduzir a velocidade da perfusão, interromper ou parar a perfusão, e poderá necessitar de outros medicamentos para tratar os sintomas. Os sinais ou sintomas de reação alérgica ou de reações relacionadas com a perfusão podem incluir:

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- sensação de enjoo (náuseas)
- arrepios
- tonturas
- afrontamento
- comichão
- respiração anormalmente rápida
- erupção na pele

Raros: podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas

- reação alérgica grave (anafilaxia)
- reações alérgicas

- erupção na pele com comichão

Foram notificados outros efeitos indesejáveis (frequência desconhecida):

- desmaio, que pode ser acompanhado de espasmo muscular ou de contrações musculares

Reações após a injeção subcutânea (sob a pele)

Informe imediatamente o seu médico se tiver qualquer um destes sinais de uma reação após as injeções.

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- vermelhidão, nódulos negros, inchaço, dor ou erupção na pele com comichão no local da injeção

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- tonturas
- gânglios linfáticos inchados perto do local da injeção

Raros: podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas

- comichão

Foram notificados outros efeitos indesejáveis (frequência desconhecida):

- desmaio, que pode ser acompanhado de espasmo muscular ou de contrações musculares

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ronapreve

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após VAL./EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Ronapreve será conservado por profissionais de saúde no hospital ou na clínica, nas seguintes condições:

- **Antes da utilização**, conservar a solução concentrada de Ronapreve por abrir num frigorífico, até ao dia em que seja necessária. Antes de proceder à sua diluição, deixar a solução concentrada atingir a temperatura ambiente.
- **Após a diluição**, Ronapreve deve ser utilizado imediatamente. Caso seja necessário, os sacos da solução diluída podem ser conservados entre 2 °C a 8 °C durante não mais de 72 horas, e à temperatura ambiente, até 25 °C, durante não mais de 20 horas. Se tiver sido refrigerada, deixar a solução para perfusão atingir a temperatura ambiente durante cerca de 30 minutos antes da administração.
- As seringas preparadas devem ser utilizadas imediatamente. Se necessário, conservar as seringas preparadas entre 2 °C a 8 °C durante não mais de 72 horas, e à temperatura ambiente, até 25 °C, durante não mais de 24 horas. Se tiverem sido refrigeradas, deixar as seringas atingirem a temperatura ambiente durante cerca de 10 a 15 minutos antes da administração.

Não utilize este medicamento se verificar partículas visíveis ou alteração da cor.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ronapreve

- As substâncias ativas são casirivimab e imdevimab. Cada frasco para injetáveis para utilização única, de 6 ml, contém 300 mg de casirivimab ou 300 mg de imdevimab.
- Os outros componentes são L-histidina, monoclóridrato de L-histidina monohidratada, polissorbato 80, sacarose e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Ronapreve e conteúdo da embalagem

Ronapreve é uma solução injetável ou para perfusão. É uma solução límpida a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo-pálida e está disponível em embalagens que contêm 2 frascos para injetáveis, um frasco para injetáveis para cada substância ativa.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 2 818 44 44

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 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://ema.europa.eu>

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde. Consulte mais informações no Resumo das Características do Medicamento.

Instruções para profissionais de saúde

Ronapreve 300 mg + 300 mg solução injetável ou para perfusão

Casirivimab e imdevimab têm que ser administrados em conjunto por perfusão intravenosa (após diluição) ou consecutivamente por injeção subcutânea

Casirivimab:

Cada frasco para injetáveis para utilização única contém 300 mg de casirivimab por 2,5 ml (120 mg/ml), na forma de uma solução límpida a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo-pálida.

Imdevimab:

Cada frasco para injetáveis para utilização única contém 300 mg de imdevimab por 2,5 ml (120 mg/ml), na forma de uma solução límpida a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo-pálida.

Resumo do tratamento e da prevenção

Ronapreve é indicado para:

- O tratamento da COVID-19, em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, que não necessitem de oxigénio suplementar e que apresentem risco aumentado de progressão para COVID-19 grave.
- O tratamento da COVID-19, em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, que estejam a receber oxigénio suplementar e que apresentem resultado negativo num teste de anticorpos contra o SARS-CoV-2.
- A prevenção da COVID-19 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg.

Dependendo da indicação clínica, a dose recomendada é:

- 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab, ou
- 4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab, ou
- 300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab

Preparação para administração por perfusão intravenosa

Ronapreve solução concentrada deve ser diluído, sob condições assépticas, com solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose injetável 50 mg/ml (5%) para perfusão. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

1. Retirar os frascos para injetáveis de casirivimab e imdevimab do frigorífico e deixar atingir a temperatura ambiente durante cerca de 20 minutos antes da preparação. Não expor a calor direto. Não agitar os frascos para injetáveis.
2. Antes da administração, inspecionar visualmente os frascos para injetáveis de casirivimab e imdevimab quanto à presença de partículas e alteração de cor. Caso se observe qualquer uma destas situações, o frasco para injetáveis tem de ser rejeitado e substituído por um novo frasco para injetáveis.
 - A solução de cada frasco para injetáveis deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálida.
3. Obter um saco de perfusão intravenosa pré-cheio (em cloreto de polivinilo [PVC] ou poliolefina [PO]) contendo 50 ml, 100 ml, 150 ml ou 250 ml de cloreto de sódio injetável 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose injetável 50 mg/ml (5%).

4. Usando uma seringa e uma agulha estéreis, retirar o volume adequado de casirivimab e imdevimab de cada frasco para injetáveis e injetar num saco de perfusão pré-cheio contendo cloreto de sódio injetável a 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose injetável 50 mg/ml (5%) (ver Tabelas 1 e 2).
5. Misturar suavemente o saco de perfusão por inversão. Não agitar.
6. Este medicamento não tem conservantes, pelo que a solução para perfusão diluída deve ser administrada imediatamente.
 - Caso a administração imediata não seja possível, conservar a solução para perfusão diluída de casirivimab e imdevimab entre 2 °C a 8 °C durante não mais de 72 horas, e à temperatura ambiente, até 25 °C, durante não mais de 20 horas. Se tiver sido refrigerada, deixar a solução para perfusão atingir a temperatura ambiente durante cerca de 30 minutos antes da administração.

Tabela 1: Instruções recomendadas de diluição e perfusão intravenosa de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab ou 300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab

Indicação	Tamanho do saco de perfusão pré-cheio de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%)	Dose de Ronapreve	Volume total para 1 dose	Volume a retirar de cada frasco para injetáveis e a injetar num único saco de perfusão pré-cheio de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%) de 50-250 ml para coadministração	Tempo de perfusão mínimo
Tratamento (doentes que não necessitem de oxigénio suplementar), Profilaxia pós-exposição (dose única), Profilaxia pré-exposição (dose inicial)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab	10 ml	2,5 ml de dois frascos para injetáveis para utilização única de casirivimab de 300 mg	20 minutos
	250 ml			2,5 ml de dois frascos para injetáveis para utilização única de imdevimab de 300 mg	30 minutos
Profilaxia pré-exposição (dose repetida)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab	5 ml	2,5 ml de um frasco para injetáveis para utilização única de casirivimab de 300 mg	20 minutos
	250 ml			2,5 ml de um frasco para injetáveis para utilização única de imdevimab de 300 mg	30 minutos

Tabela 2: Instruções recomendadas de diluição e perfusão intravenosa de 4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab

Indicação	Tamanho do saco de perfusão pré-cheio de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%)	Dose de Ronapreve	Volume total para 1 dose	Volume a retirar de cada frasco para injetáveis respetivo e a injetar num único saco de perfusão pré-cheio de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%) de 50-250 ml para coadministração	Tempo de perfusão mínimo
Tratamento (doentes que necessitem de oxigénio suplementar)	250 ml*	4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab	66,6 ml	33,3 ml, no total, de casirivimab, dos frascos para injetáveis para utilização única de 300 mg 33,3 ml, no total, de imdevimab, dos frascos para injetáveis para utilização única de 300 mg	60 minutos

* Retirar e rejeitar 66,6 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%) do saco de perfusão antes de adicionar casirivimab e imdevimab

Administração por perfusão intravenosa

Ronapreve solução para perfusão deve ser administrado por um profissional de saúde qualificado, utilizando técnica asséptica:

- Reunir os materiais recomendados para a perfusão:
 - Conjunto de perfusão em cloreto de polivinilo (PVC), PVC revestido por polietileno (PE) ou poliuretano (PU).
 - Filtro em linha ou complementar de 0,2 micrómetros a 5 micrómetros para administração intravenosa, em polietersulfona, polisulfona ou poliamida
- Ligar o conjunto de perfusão ao saco de perfusão intravenosa.
- Preparar o conjunto de perfusão.
- Administrar toda a solução para perfusão no saco, por bomba ou gravidade, através de uma linha intravenosa contendo um filtro em linha ou complementar estéril de 0,2 micrómetros a 5 micrómetros para administração intravenosa, em polietersulfona, polisulfona ou poliamida.
- A perfusão deve ser administrada ao longo de 20 a 60 minutos. A velocidade de perfusão pode ser reduzida, interrompida ou descontinuada se o doente desenvolver quaisquer sinais de acontecimentos associados à perfusão ou outras reações adversas.
- A solução para perfusão preparada não deve ser administrada em simultâneo com quaisquer outros medicamentos. Desconhece-se a compatibilidade da injeção de casirivimab e imdevimab com soluções e medicamentos para administração intravenosa além de cloreto de sódio injetável 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose injetável 50 mg/ml (5%).
- Após a conclusão da perfusão, lavar a tubagem com cloreto de sódio injetável 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose injetável 50 mg/ml (5%) para garantir a administração da dose necessária.

Preparação para injeção subcutânea

Retirar o(s) frasco(s) para injetáveis de casirivimab e imdevimab do frigorífico e deixar atingir a temperatura ambiente durante cerca de 20 minutos antes da preparação. Não expor a calor direto. Não agitar os frascos para injetáveis.

Antes da administração, inspecionar visualmente o(s) frasco(s) para injetáveis de casirivimab e imdevimab quanto à presença de partículas e alteração de cor. Caso se observe qualquer uma destas situações, o frasco para injetáveis tem de ser rejeitado e substituído por um novo frasco para injetáveis. A solução de cada frasco para injetáveis deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálida.

1. Ronapreve deve ser preparado utilizando o número adequado de seringas (ver Tabela 3). Obter seringas de polipropileno de 3 ml ou 5 ml com ligação *luer* e agulhas de transferência de calibre 21 G.
2. Usando uma seringa e uma agulha estéreis, retirar o volume adequado de casirivimab e imdevimab de cada frasco para injetáveis para cada seringa (ver Tabela 3), num total de 4 seringas para a dose total combinada de 1 200 mg e um total de 2 seringas para a dose total combinada de 600 mg. Conservar qualquer medicamento remanescente de acordo com as instruções.
3. Substituir a agulha de transferência de calibre 21 G por uma agulha para injeção subcutânea de calibre 25 G ou 27 G.
4. Este medicamento não tem conservantes, pelo que as seringas preparadas devem ser administradas imediatamente. Se a administração imediata não for possível, conservar as seringas preparadas de casirivimab e imdevimab entre 2 °C a 8 °C durante não mais de 72 horas, e à temperatura ambiente, até 25 °C, durante não mais de 24 horas. Se tiverem sido refrigeradas, deixar as seringas atingir a temperatura ambiente durante cerca de 10 a 15 minutos antes da administração.

Tabela 3: Preparação de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab ou 300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab para injeção subcutânea

Indicação	Dose de Ronapreve	Volume total para 1 dose	Volume a retirar de cada frasco para injetáveis para preparar 4 seringas
Tratamento (doentes que não necessitem de oxigénio suplementar), Profilaxia pós-exposição (dose única), Profilaxia pré-exposição (dose inicial)	600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab	10 ml	2,5 ml de dois frascos para injetáveis para utilização única de casirivimab de 300 mg 2,5 ml de dois frascos para injetáveis para utilização única de imdevimab de 300 mg
Indicação	Dose de Ronapreve	Volume total para 1 dose	Volume a retirar de cada frasco para injetáveis para preparar 2 seringas
Profilaxia pré-exposição (dose repetida)	300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab	5 ml	2,5 ml de um frasco para injetáveis para utilização única de casirivimab de 300 mg 2,5 ml de um frasco para injetáveis para utilização única de imdevimab de 300 mg

Administração por injeção subcutânea

- Para administrar a dose de 1 200 mg de Ronapreve (600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab), reunir 4 seringas (Tabela 3) e preparar as injeções subcutâneas.
- Para administrar a dose de 600 mg de Ronapreve (300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab), reunir 2 seringas (Tabela 3) e preparar as injeções subcutâneas.
- Devido ao volume, as injeções subcutâneas de casirivimab e imdevimab devem ser administradas consecutivamente, em diferentes zonas do corpo (na zona superior das coxas, na zona superior externa dos braços ou no abdômen, evitando os 5 cm em torno do umbigo e a cintura).

Monitorização e comunicação de efeitos indesejáveis

- Monitorizar o doente quanto ao aparecimento de efeitos indesejáveis durante e após a perfusão ou a injeção, de acordo com a prática clínica atual. A velocidade de perfusão pode-se reduzir ou interromper se o doente desenvolver quaisquer sinais de acontecimentos associados à perfusão ou outros acontecimentos adversos. Caso ocorram sinais ou sintomas de uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa ou de anafilaxia, descontinuar imediatamente a administração e iniciar medicação e/ou cuidados de suporte adequados.
- Comunique efeitos indesejáveis através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

Armazenamento

- **Antes da utilização**, conservar os frascos para injetáveis de casirivimab e imdevimab no frigorífico, entre 2 °C e 8 °C, até serem necessários. Não utilizar após o prazo de validade, impresso nos frascos para injetáveis/embalagens após as letras EXP/VAL.
- Os concentrados de casirivimab e imdevimab são soluções límpidas a ligeiramente opalescentes e incolores a amarelo-pálidas.
- **Antes da diluição**, deixar os frascos para injetáveis de casirivimab e imdevimab atingir a temperatura ambiente (até 25 °C).
- **Após a perfuração inicial do frasco para injetáveis de 6 ml**, o medicamento deve ser utilizado imediatamente e qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado.
- **Após a diluição**, Ronapreve deve ser administrado imediatamente. Caso seja necessário, os sacos da solução diluída podem ser conservados durante até 20 horas à temperatura ambiente (até 25 °C), e entre 2 °C a 8 °C durante não mais de 72 horas. Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, as condições e os tempos de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador, e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas entre 2 °C a 8 °C, exceto se a diluição tiver ocorrido sob condições assépticas, controladas e validadas.

Folheto informativo: Informação para o doente

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml solução injetável ou para perfusão

casirivimab e imdevimab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Ronapreve e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Ronapreve
3. Como lhe é administrado Ronapreve
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ronapreve
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ronapreve e para que é utilizado

O que é Ronapreve

Ronapreve contém as substâncias ativas “casirivimab” e “imdevimab”. Casirivimab e imdevimab são um tipo de proteínas denominadas “anticorpos monoclonais”.

Para que é utilizado Ronapreve

Ronapreve é utilizado para tratar adultos e adolescentes a partir dos 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, que tenham COVID-19, que não necessitem de oxigénio para tratar a COVID-19 e que apresentem risco aumentado de vir a ter doença grave, com base na avaliação do seu médico.

Ronapreve é utilizado para tratar a COVID-19 em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, que necessitem de oxigénio para o tratamento da COVID-19 e que tenham um resultado negativo num teste de anticorpos (proteínas do sistema de defesa do organismo) contra a COVID-19.

Ronapreve é utilizado para prevenir a COVID-19 em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg.

Como funciona Ronapreve

Ronapreve liga-se a uma proteína na superfície do coronavírus, denominada “proteína *spike*”. Isto impede que o vírus entre nas suas células e se espalhe entre as células.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Ronapreve

Não lhe poderá ser administrado Ronapreve

- se tem alergia ao casirivimab, ao imdevimab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Caso isto se aplique a si, fale com o seu médico ou enfermeiro assim que possível.

Advertências e precauções

- Este medicamento pode provocar reações alérgicas ou reações após a perfusão ou a injeção. Os sinais destas reações estão indicados na Secção 4. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum destes sinais ou sintomas.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com idade inferior a 12 anos ou a adolescentes que pesem menos de 40 kg.

Outros medicamentos e Ronapreve

Antes de lhe ser administrado Ronapreve, informe o médico ou o enfermeiro que o irá administrar sobre quaisquer outros medicamentos que esteja a tomar, ou que tenha tomado recentemente.

Após lhe ser administrado Ronapreve:

- informe o médico, enfermeiro ou farmacêutico de que recebeu este medicamento para tratar ou prevenir a COVID-19
- informe o médico, enfermeiro ou farmacêutico de que recebeu este medicamento, se for tomar uma vacina contra a COVID-19.

Gravidez e amamentação

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver grávida ou se puder estar grávida.

- Isto porque não existe informação suficiente para garantir que este medicamento é seguro para utilização na gravidez.
- Este medicamento só será administrado se os potenciais benefícios do tratamento forem superiores aos potenciais riscos para a mãe e para o feto.

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a amamentar.

- Isto porque ainda não se sabe se este medicamento passa para o leite materno humano, nem que efeitos poderá ter no bebé ou na produção de leite.
- O seu médico irá ajudá-la a decidir se deve continuar a amamentar ou iniciar o tratamento com este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é expectável que este medicamento tenha qualquer efeito na sua capacidade de conduzir.

3. Como lhe é administrado Ronapreve

Que quantidade é administrada?

A dose recomendada para o tratamento da COVID-19 dependerá da gravidade da doença.

A dose recomendada para o tratamento da COVID-19 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, que não necessitem de oxigenoterapia, é de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab.

A dose recomendada para o tratamento da COVID-19 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, que necessitem de oxigenoterapia, é de 4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab.

A dose recomendada para a prevenção da COVID-19 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, é de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab.

A dose recomendada para a prevenção contínua da COVID-19 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, é de uma dose inicial de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab e de doses subsequentes de 300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab, uma vez a cada quatro semanas.

Como é que este medicamento é administrado?

Casirivimab e imdevimab podem ser administrados numa única perfusão (gota a gota) numa veia, ao longo de 20 a 60 minutos. Em doentes que não necessitem de oxigenoterapia e que apresentem risco aumentado de vir a ter doença grave, este medicamento também pode ser administrado na forma de injeções administradas imediatamente uma a seguir à outra, sob a pele, dadas em zonas diferentes do corpo, caso a perfusão conduzisse a um atraso no tratamento. O seu médico ou enfermeiro irão decidir durante quanto tempo será monitorizado após lhe ser administrado o medicamento. Isto é para o caso de ter quaisquer efeitos indesejáveis.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com Ronapreve.

Reações após a perfusão

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum destes sinais de uma reação alérgica ou reação listada abaixo, durante ou após a perfusão. Pode ser necessário reduzir a velocidade da perfusão, interromper ou parar a perfusão, e poderá necessitar de outros medicamentos para tratar os sintomas. Os sinais ou sintomas de reação alérgica ou de reações relacionadas com a perfusão podem incluir:

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- sensação de enjoo (náuseas)
- arrepios
- tonturas
- afrontamento
- comichão
- respiração anormalmente rápida
- erupção na pele

Raros: podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas

- reação alérgica grave (anafilaxia)
- reações alérgicas

- erupção na pele com comichão

Foram notificados outros efeitos indesejáveis (frequência desconhecida):

- desmaio, que pode ser acompanhado de espasmo muscular ou de contrações musculares

Reações após a injeção subcutânea (sob a pele)

Informe imediatamente o seu médico se tiver qualquer um destes sinais de uma reação após as injeções.

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- vermelhidão, nódulos negros, inchaço, dor ou erupção na pele com comichão no local da injeção

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- tonturas
- gânglios linfáticos inchados perto do local da injeção

Raros: podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas

- comichão

Foram notificados outros efeitos indesejáveis (frequência desconhecida):

- desmaio, que pode ser acompanhado de espasmo muscular ou de contrações musculares

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ronapreve

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após VAL./EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Ronapreve será conservado por profissionais de saúde no hospital ou na clínica, nas seguintes condições:

- **Antes da utilização**, conservar a solução concentrada de Ronapreve por abrir num frigorífico, até ao dia em que seja necessária. Antes de proceder à sua diluição, deixar a solução concentrada atingir a temperatura ambiente.
- **Após a diluição**, Ronapreve deve ser utilizado imediatamente. Caso seja necessário, os sacos da solução diluída podem ser conservados entre 2 °C a 8 °C durante não mais de 72 horas, e à temperatura ambiente, até 25 °C, durante não mais de 20 horas. Se tiver sido refrigerada, deixar a solução para perfusão atingir a temperatura ambiente durante cerca de 30 minutos antes da administração.
- As seringas preparadas devem ser utilizadas imediatamente. Se necessário, conservar as seringas preparadas entre 2 °C a 8 °C durante não mais de 72 horas, e à temperatura ambiente, até 25 °C, durante não mais de 24 horas. Se tiverem sido refrigeradas, deixar as seringas atingirem a temperatura ambiente durante cerca de 10 a 15 minutos antes da administração.

Não utilize este medicamento se verificar partículas visíveis ou alteração da cor.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ronapreve

- As substâncias ativas são casirivimab e imdevimab. Cada frasco para injetáveis multidose, de 20 ml, contém 1 332 mg de casirivimab ou 1 332 mg de imdevimab.
- Os outros componentes são L-histidina, monoclóridato de L-histidina monohidratada, polissorbato 80, sacarose e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Ronapreve e conteúdo da embalagem

Ronapreve é uma solução injetável ou para perfusão. É uma solução límpida a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo-pálida e está disponível em embalagens que contêm 2 frascos para injetáveis, um frasco para injetáveis para cada substância ativa.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 2 818 44 44

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 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://ema.europa.eu>

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde. Consulte mais informações no Resumo das Características do Medicamento.

Instruções para profissionais de saúde

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml solução injetável ou para perfusão

Casirivimab e imdevimab têm que ser administrados em conjunto por perfusão intravenosa (após diluição) ou consecutivamente por injeção subcutânea

Casirivimab:

Cada frasco para injetáveis multidose contém 1 332 mg de casirivimab por 11,1 ml (120 mg/ml), na forma de uma solução límpida a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo-pálida.

Imdevimab:

Cada frasco para injetáveis multidose contém 1 332 mg de imdevimab por 11,1 ml (120 mg/ml), na forma de uma solução límpida a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo-pálida.

Resumo do tratamento e da prevenção

Ronapreve é indicado para:

- O tratamento da COVID-19, em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, que não necessitem de oxigénio suplementar e que apresentem risco aumentado de progressão para COVID-19 grave.
- O tratamento da COVID-19, em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, que estejam a receber oxigénio suplementar e que apresentem resultado negativo num teste de anticorpos contra o SARS-CoV-2.
- A prevenção da COVID-19 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg.

Dependendo da indicação clínica, a dose recomendada é:

- 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab, ou
- 4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab, ou
- 300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab

Preparação para administração por perfusão intravenosa

Ronapreve solução concentrada deve ser diluído, sob condições assépticas, com solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose injetável 50 mg/ml (5%) para perfusão. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

1. Retirar os frascos para injetáveis de casirivimab e imdevimab do frigorífico e deixar atingir a temperatura ambiente durante cerca de 20 minutos antes da preparação. Não expor a calor direto. Não agitar os frascos para injetáveis.
2. Antes da administração, inspecionar visualmente os frascos para injetáveis de casirivimab e imdevimab quanto à presença de partículas e alteração de cor. Caso se observe qualquer uma destas situações, o frasco para injetáveis tem de ser rejeitado e substituído por um novo frasco para injetáveis.
 - A solução de cada frasco para injetáveis deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálida.
3. Obter um saco de perfusão intravenosa pré-cheio (em cloreto de polivinilo [PVC] ou poliolefina [PO]) contendo 50 ml, 100 ml, 150 ml ou 250 ml de cloreto de sódio injetável 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose injetável 50 mg/ml (5%).

4. Usando uma seringa e uma agulha estéreis, retirar o volume adequado de casirivimab e imdevimab de cada frasco para injetáveis e injetar num saco de perfusão pré-cheio contendo cloreto de sódio injetável 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose injetável 50 mg/ml (5%) (ver Tabelas 1 e 2).
5. Misturar suavemente o saco de perfusão por inversão. Não agitar.
6. Este medicamento não tem conservantes, pelo que a solução para perfusão diluída deve ser administrada imediatamente.
 - Caso a administração imediata não seja possível, conservar a solução para perfusão diluída de casirivimab e imdevimab entre 2 °C a 8 °C durante não mais de 72 horas, e à temperatura ambiente, até 25 °C, durante não mais de 20 horas. Se tiver sido refrigerada, deixar a solução para perfusão atingir a temperatura ambiente durante cerca de 30 minutos antes da administração.

Tabela 1: Instruções recomendadas de diluição e perfusão intravenosa de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab ou 300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab

Indicação	Tamanho do saco de perfusão pré-cheio de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%)	Dose de Ronapreve	Volume total para 1 dose	Volume a retirar de cada frasco para injetáveis e a injetar num único saco de perfusão pré-cheio de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%) de 50-250 ml para coadministração	Tempo de perfusão mínimo
Tratamento (doentes que não necessitem de oxigénio suplementar), Profilaxia pós-exposição (dose única), Profilaxia pré-exposição (dose inicial)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab	10 ml	5 ml de um frasco para injetáveis multidose de casirivimab de 1 332 mg 5 ml de um frasco para injetáveis multidose de imdevimab de 1 332 mg	20 minutos
	250 ml				30 minutos
Profilaxia pré-exposição (dose repetida)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab	5 ml	2,5 ml de um frasco para injetáveis multidose de casirivimab de 1 332 mg 2,5 ml de um frasco para injetáveis multidose de imdevimab de 1 332 mg	20 minutos
	250 ml				30 minutos

Tabela 2: Instruções recomendadas de diluição e perfusão intravenosa de 4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab

Indicação	Tamanho do saco de perfusão pré-cheio de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%)	Dose de Ronapreve	Volume total para 1 dose	Volume a retirar de cada frasco para injetáveis respectivo e a injetar num único saco de perfusão pré-cheio de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%) de 50-250 ml para coadministração	Tempo de perfusão mínimo
Tratamento (que necessitem de oxigénio suplementar)	250 ml*	4 000 mg de casirivimab e 4 000 mg de imdevimab	66,6 ml	11,1 ml de três frascos para injetáveis multidose de casirivimab de 1 332 mg 11,1 ml de três frascos para injetáveis multidose de imdevimab de 1 332 mg	60 minutos

* Retirar e rejeitar 66,6 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose 50 mg/ml (5%) do saco de perfusão antes de adicionar casirivimab e imdevimab

Administração por perfusão intravenosa

Ronapreve solução para perfusão deve ser administrado por um profissional de saúde qualificado, utilizando técnica asséptica:

- Reunir os materiais recomendados para a perfusão:
 - Conjunto de perfusão em cloreto de polivinilo (PVC), PVC revestido por polietileno (PE) ou poliuretano (PU).
 - Filtro em linha ou complementar de 0,2 micrómetros a 5 micrómetros para administração intravenosa, em polietersulfona, polisulfona ou poliamida
- Ligar o conjunto de perfusão ao saco de perfusão intravenosa.
- Preparar o conjunto de perfusão.
- Administrar toda a solução para perfusão no saco, por bomba ou gravidade, através de uma linha intravenosa contendo um filtro em linha ou complementar estéril de 0,2 micrómetros a 5 micrómetros para administração intravenosa, em polietersulfona, polisulfona ou poliamida.
- A perfusão deve ser administrada ao longo de 20 a 60 minutos. A velocidade de perfusão pode ser reduzida, interrompida ou descontinuada se o doente desenvolver quaisquer sinais de acontecimentos associados à perfusão ou outras reações adversas.
- A solução para perfusão preparada não deve ser administrada em simultâneo com quaisquer outros medicamentos. Desconhece-se a compatibilidade da injeção de casirivimab e imdevimab com soluções e medicamentos para administração intravenosa além de cloreto de sódio injetável 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose injetável 50 mg/ml (5%).
- Após a conclusão da perfusão, lavar a tubagem com cloreto de sódio injetável 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose injetável 50 mg/ml (5%) para garantir a administração da dose necessária.

Preparação para injeção subcutânea

Retirar o(s) frasco(s) para injetáveis de casirivimab e imdevimab do frigorífico e deixar atingir a temperatura ambiente durante cerca de 20 minutos antes da preparação. Não expor a calor direto. Não agitar os frascos para injetáveis.

Antes da administração, inspecionar visualmente o(s) frasco(s) para injetáveis de casirivimab e imdevimab quanto à presença de partículas e alteração de cor. Caso se observe qualquer uma destas situações, o frasco para injetáveis tem de ser rejeitado e substituído por um novo frasco para injetáveis. A solução de cada frasco para injetáveis deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálida.

1. Ronapreve deve ser preparado utilizando o número adequado de seringas (ver Tabela 3). Obter seringas de polipropileno de 3 ml ou 5 ml com ligação *luer* e agulhas de transferência de calibre 21 G.
2. Usando uma seringa e uma agulha estéreis, retirar o volume adequado de casirivimab e imdevimab de cada frasco para injetáveis para cada seringa (ver Tabela 3), num total de 4 seringas para a dose total combinada de 1 200 mg e um total de 2 seringas para a dose total combinada de 600 mg. Conservar qualquer medicamento remanescente de acordo com as instruções.
3. Substituir a agulha de transferência de calibre 21 G por uma agulha para injeção subcutânea de calibre 25 G ou 27 G.
4. Este medicamento não tem conservantes, pelo que as seringas preparadas devem ser administradas imediatamente. Se a administração imediata não for possível, conservar as seringas preparadas de casirivimab e imdevimab entre 2 °C a 8 °C durante não mais de 72 horas, e à temperatura ambiente, até 25 °C, durante não mais de 24 horas. Se tiverem sido refrigeradas, deixar as seringas atingir a temperatura ambiente durante cerca de 10 a 15 minutos antes da administração.

Tabela 3: Preparação de 600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab ou 300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab para injeção subcutânea

Indicação	Dose de Ronapreve	Volume total para 1 dose	Volume a retirar de cada frasco para injetáveis para preparar 4 seringas
Tratamento (doentes que não necessitem de oxigénio suplementar), Profilaxia pós-exposição (dose única), Profilaxia pré-exposição (dose inicial)	600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab	10 ml	2,5 ml (2x) de um frasco para injetáveis multidose de casirivimab de 1 332 mg 2,5 ml (2x) de um frasco para injetáveis multidose de imdevimab de 1 332 mg
Indicação	Dose de Ronapreve	Volume total para 1 dose	Volume a retirar de cada frasco para injetáveis para preparar 2 seringas
Profilaxia pré-exposição (dose repetida)	300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab	5 ml	2,5 ml de um frasco para injetáveis multidose de casirivimab de 1 332 mg 2,5 ml de um frasco para injetáveis multidose de imdevimab de 1 332 mg

Administração por injeção subcutânea

- Para administrar a dose de 1 200 mg de Ronapreve (600 mg de casirivimab e 600 mg de imdevimab), reunir 4 seringas (Tabela 3) e preparar as injeções subcutâneas.
- Para administrar a dose de 600 mg de Ronapreve (300 mg de casirivimab e 300 mg de imdevimab), reunir 2 seringas (Tabela 3) e preparar as injeções subcutâneas.

- Devido ao volume, as injeções subcutâneas de casirivimab e imdevimab devem ser administradas consecutivamente, em diferentes zonas do corpo (na zona superior das coxas, na zona superior externa dos braços ou no abdómen, evitando os 5 cm em torno do umbigo e a cintura).

Monitorização e comunicação de efeitos indesejáveis

- Monitorizar o doente quanto ao aparecimento de efeitos indesejáveis durante e após a perfusão ou a injeção, de acordo com a prática clínica atual. A velocidade de perfusão pode-se reduzir ou interromper se o doente desenvolver quaisquer sinais de acontecimentos associados à perfusão ou outros acontecimentos adversos. Caso ocorram sinais ou sintomas de uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa ou de anafilaxia, descontinuar imediatamente a administração e iniciar medicação e/ou cuidados de suporte adequados.
- Comunique efeitos indesejáveis através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

Armazenamento

- **Antes da utilização**, conservar os frascos para injetáveis de casirivimab e imdevimab no frigorífico, entre 2 °C e 8 °C, até serem necessários. Não utilizar após o prazo de validade, impresso nos frascos para injetáveis/embalagens após as letras EXP/VAL.
- Os concentrados de casirivimab e imdevimab são soluções límpidas a ligeiramente opalescentes e incolores a amarelo-pálidas.
- **Antes da diluição**, deixar os frascos para injetáveis de casirivimab e imdevimab atingir a temperatura ambiente (até 25 °C).
- **Após a perfuração inicial do frasco para injetáveis de 20 ml**, se este não for utilizado imediatamente, o medicamento no frasco para injetáveis pode ser conservado durante 16 horas à temperatura ambiente, até 25 °C, ou durante 48 horas no frigorífico (2 °C a 8 °C). Outras condições e tempos de conservação anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador.
- **Após a diluição**, Ronapreve deve ser administrado imediatamente. Caso seja necessário, os sacos da solução diluída podem ser conservados durante até 20 horas à temperatura ambiente (até 25 °C), e entre 2 °C a 8 °C durante não mais de 72 horas. Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, as condições e os tempos de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador, e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas entre 2 °C a 8 °C, exceto se a diluição tiver ocorrido sob condições assépticas, controladas e validadas.