

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ronapreve 300 mg + 300 mg διάλυμα προς ένεση/έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Φιαλίδια μίας χρήσης των 300 mg σε ενιαία συσκευασία

Κάθε φιαλίδιο casirivimab περιέχει 300 mg casirivimab ανά 2,5 mL (120 mg/mL).

Κάθε φιαλίδιο imdevimab περιέχει 300 mg imdevimab ανά 2,5 mL (120 mg/mL).

Το casirivimab και το imdevimab είναι δύο IgG1, ανασυνδυασμένα, ανθρώπινα, μονοκλωνικά αντισώματα που παράγονται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωοθήκης Κινεζικού κρικητού.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο casirivimab περιέχει 2,5 mg πολυσорβικού 80.

Κάθε φιαλίδιο imdevimab περιέχει 2,5 mg πολυσорβικού 80.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ένεση/έγχυση.

Διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο διάλυμα με pH περίπου 6,0 και ωσμωτικότητα κυμαινόμενη από 279 έως 418 mmol/kg για το casirivimab και από 283 έως 425 mmol/kg για το imdevimab.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ronapreve ενδείκνυται για:

- Τη θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω και βάρους τουλάχιστον 10 kg, οι οποίοι δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο και οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή COVID-19.
- Τη θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg και λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο και οι οποίοι έχουν αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης αντισωμάτων για SARS-CoV-2.
- Την πρόληψη της COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω και βάρους τουλάχιστον 40 kg.

Το Ronapreve θα πρέπει να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις επίσημες συστάσεις, όπου είναι διαθέσιμες, και με βάση τις πληροφορίες σχετικά με τη δραστηριότητα του casirivimab και του

imdevimab έναντι των ιικών παραλλαγών που κυκλοφορούν επί του παρόντος (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χορήγηση θα πρέπει να διενεργείται υπό συνθήκες στις οποίες είναι εφικτή η αντιμετώπιση βαριάς μορφής αντιδράσεων υπερευαισθησίας, όπως η αναφυλαξία. Τα άτομα θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη χορήγηση σύμφωνα με την τοπική ιατρική πρακτική.

Δοσολογία

Το Ronapreve μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως ή υποδορίως ανάλογα με την ηλικία και το σωματικό βάρος του ασθενούς, καθώς και ανάλογα με την προβλεπόμενη χρήση (δηλ. θεραπεία ή πρόληψη της COVID-19).

Θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω που ζυγίζουν τουλάχιστον 10 kg, οι οποίοι δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο

Οι συνιστώμενες δοσολογίες παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Για αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με casirivimab και imdevimab θα πρέπει να αρχίζει εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων της COVID-19.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες δοσολογίες του casirivimab και του imdevimab για τη θεραπεία ενηλίκων, εφήβων και παιδιών ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο

Σωματικό βάρος ασθενούς	Δόση αντισωμάτων	Μέγεθος προγεμισμένου ασκοῦ έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%)	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο και να αραιωθεί περαιτέρω πριν τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6)	Συνολικός όγκος για μία δόση	Διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης
10 kg έως κάτω των 20 kg	155 mg casirivimab 155 mg imdevimab.	50 mL, 100 mL, 150 mL	1,3 mL από ένα φιαλίδιο casirivimab των 300 mg 1,3 mL από ένα φιαλίδιο imdevimab των 300 mg	2,6 mL	2 ώρες
20 kg έως κάτω των 40 kg	270 mg casirivimab 270 mg imdevimab.	50 mL, 100 mL, 150 mL, 250 mL	Συνολικά 2,3 mL casirivimab από τα φιαλίδια μίας χρήσης των 300 mg Συνολικά 2,3 mL imdevimab από τα φιαλίδια μίας χρήσης των 300 mg	4,6 mL	2 ώρες

Σωματικό βάρος ασθενούς	Δόση αντισωμάτων	Μέγεθος προγεμισμένου ασκοῦ έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%)	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο και να αραιωθεί περαιτέρω πριν τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6)	Συνολικός όγκος για μία δόση	Διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης
Τουλάχιστον 40 kg	600 mg casirivimab 600 mg imdevimab.	50 mL, 100 mL, 150 mL, 250 mL	2,5 mL από δύο φιαλίδια casirivimab των 300 mg 2,5 ml από δύο φιαλίδια imdevimab των 300 mg	10 ml	20 ή 30 λεπτά ανάλογα με τον όγκο έγχυσης, βλ. παράγραφο 6.6

Σε παιδιά ηλικίας από 2 ετών έως 11 ετών και σε όλους τους ασθενείς με βάρος κάτω των 40 kg, το casirivimab και το imdevimab χορηγούνται μαζί ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση μόνο μέσω αντλίας ή βαρύτητας (βλ. Πίνακα 1).

Σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω οι οποίοι ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg, το casirivimab και το imdevimab χορηγούνται ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση (βλ. Πίνακες 1 και 4). Βλ. παράγραφος 4.4.

Θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg, οι οποίοι απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 4 000 mg casirivimab και 4 000 mg imdevimab χορηγούμενα ως μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση (βλέπε Πίνακα 2 της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του Ronapreve).

Πίνακας 2: Συνιστώμενες δοσολογίες του casirivimab και του imdevimab για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων ασθενών που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg, οι οποίοι απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο

Ένδειξη	Δόση αντισωμάτων	Μέγεθος προγεμισμένου ασκοού έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%)	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο και να αραιωθεί περαιτέρω πριν τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6)	Συνολικός όγκος ανά εφάπαξ δόση	Διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης
Θεραπεία (ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο)	4 000 mg casirivimab και 4 000 mg imdevimab	250 mL*	Συνολικά 33,3 mL casirivimab από τα φιαλίδια μίας χρήσης των 300 mg συνολικά 33,3 mL imdevimab από τα φιαλίδια μίας χρήσης των 300 mg <i>Επίσης ανατρέξτε στην ΠΧΠ του Ronapreve διάλυμα προς ένεση/έγχυση 1.332mg + 1.332mg</i>	66,6 mL	1 ώρα

* Αναρροφήστε και απορρίψτε 66,6 mL χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) από τον ασκό έγχυσης πριν την προσθήκη casirivimab και imdevimab

Πρόληψη της COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg.

Προφύλαξη μετά την έκθεση

Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab, χορηγούμενα ως μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση ή με υποδόρια ένεση (βλ. Πίνακες 3 και 4).

Το casirivimab με το imdevimab θα πρέπει να χορηγούνται όσο το δυνατόν συντομότερα μετά από έκθεση σε περιστατικό με COVID-19.

Προφύλαξη πριν την έκθεση

Η αρχική δόση είναι 600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab χορηγούμενα ως μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση ή με υποδόρια ένεση (βλ. Πίνακες 3 και 4). Οι επόμενες δόσεις των 300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab, που χορηγούνται ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση ή με υποδόρια ένεση μπορούν να δοθούν κάθε 4 εβδομάδες, έως ότου η προφύλαξη να μην είναι πλέον αναγκαία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επανάληψη της δόσης πέρα από τις 24 εβδομάδες (6 δόσεις).

Πίνακας 3: Συνιστώμενες δοσολογίες του casirivimab και του imdevimab για την πρόληψη σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg

Ένδειξη	Δόση αντισωμάτων	Μέγεθος προγεμισμένου ασκοού έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%)	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο και να αραιωθεί περαιτέρω πριν τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6)	Συνολικός όγκος ανά εφάπαξ δόση	Διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης
Προφύλαξη μετά την έκθεση (εφάπαξ δόση) Προφύλαξη πριν την έκθεση (αρχική δόση)	600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab	50 mL, 100 mL, 150 mL 250 mL	2,5 mL από δύο φιαλίδια casirivimab των 300 mg 2,5 mL από δύο φιαλίδια imdevimab των 300 mg	10 mL	20 ή 30 λεπτά (ανάλογα με τον όγκο της αραιώσης, βλ. παράγραφο 6.6)
Προφύλαξη πριν την έκθεση (επαναληπτική δόση)	300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab	50 mL, 100 mL, 150 mL 250 mL	2,5 mL από ένα φιαλίδιο casirivimab των 300 mg 2,5 mL από ένα φιαλίδιο imdevimab των 300 mg	5 mL	20 ή 30 λεπτά (ανάλογα με τον όγκο της αραιώσης, βλ. παράγραφο 6.6)

Παραλείψη δόσης

Σε περίπτωση επαναληπτικών δόσεων για προφύλαξη πριν την έκθεση, εάν παραλειφθεί μια δόση του Ronapreve, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό. Κατόπιν, το χρονοδιάγραμμα χορήγησης θα πρέπει να προσαρμόζεται, ώστε να διατηρείται το κατάλληλο χρονικό διάστημα μεταξύ των δόσεων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του casirivimab και του imdevimab δεν έχει τεκμηριωθεί μεταξύ των ακόλουθων ομάδων, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα:

- παιδιά ηλικίας <2 ετών και βάρους <10 kg, τα οποία δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο για τη θεραπεία της νόσου COVID-19
- παιδιά ηλικίας <12 ετών και βάρους <40 kg, τα οποία λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο για τη θεραπεία της νόσου COVID-19
- παιδιά ηλικίας <12 ετών και βάρους <40 kg για την πρόληψη της νόσου COVID-19

Τρόπος χορήγησης

Το Ronapreve προορίζεται αποκλειστικά για ενδοφλέβια ή υποδόρια χρήση. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία χρήση.

Ενδοφλέβια έγχυση

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία και τη χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

Η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί, να διακοπεί προσωρινά ή να διακοπεί οριστικά εάν ο ασθενής εκδηλώσει οποιαδήποτε σημεία συμβάντων που σχετίζονται με την έγχυση ή άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Υποδόρια ένεση

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία και τη χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

Οι υποδόριες ενέσεις των casirivimab και imdevimab θα πρέπει να χορηγηθούν διαδοχικά σε διαφορετικά σημεία του σώματος (στο άνω μέρος των μηρών, στο άνω εξωτερικό μέρος των βραχιόνων ή στην κοιλιά, αποφεύγοντας την περιοχή 5 cm γύρω από τον ομφαλό και τη γραμμή της μέσης).

Πίνακας 4: Προετοιμασία των casirivimab 600 mg και imdevimab 600 mg ή των casirivimab 300 mg και imdevimab 300 mg για υποδόρια ένεση

Ενδειξη	Δόση του Ronapreve	Συνολικός Όγκος για 1 Δόση	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο για την προετοιμασία 4 συρίγγων
Θεραπεία (ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 40 kg που δεν λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο), Προφύλαξη μετά την έκθεση (εφάπαξ δόση), Προφύλαξη πριν την έκθεση (αρχική δόση)	600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab	10 mL	2,5 mL από δύο φιαλίδια μίας χρήσης casirivimab των 300 mg 2,5 mL από δύο φιαλίδια μίας χρήσης imdevimab των 300 mg
Ενδειξη	Δόση του Ronapreve	Συνολικός Όγκος για 1 Δόση	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο για την προετοιμασία 2 συρίγγων
Προφύλαξη πριν την έκθεση – (επαναληπτική δόση)	300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab	5 mL	2,5 mL από ένα φιαλίδιο μίας χρήσης casirivimab των 300 mg 2,5 mL από ένα φιαλίδιο μίας χρήσης imdevimab των 300 mg

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ανθεκτικότητα στα αντικά φάρμακα

Το casirivimab και το imdevimab αναπτύχθηκαν για να είναι αποτελεσματικά έναντι του SARS-CoV-2 πριν από την εμφάνιση των παραλλαγών όмикρον. Λόγω της μείωσης της in vitro εξουδετερωτικής δράσης, το casirivimab και το imdevimab δεν αναμένονται να παρέχουν προστασία έναντι της λοίμωξης από ιικές παραλλαγές που εμφανίζουν μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη ακίδα που είναι χαρακτηριστική των παραλλαγών όмикρον (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι αποφάσεις σχετικά με τη χρήση του Ronapreve για θεραπεία ή προφύλαξη θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη όσα είναι γνωστά για τα χαρακτηριστικά των κυκλοφορούντων ιών SARS-CoV-2, συμπεριλαμβανομένων των τοπικών ή γεωγραφικών διαφορών και τις διαθέσιμες πληροφορίες για τα πρότυπα ευαισθησίας στο Ronapreve. Βλέπε παράγραφο 5.1.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Ronapreve για προφύλαξη θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα εμφάνισης λοιμώξεων εκ διαφυγής. Αν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα της COVID-19 (τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, πονόλαιμο, βήχα, εξάντληση και νέα απώλεια της γεύσης ή της όσφρησης, ενώ τα πιο σοβαρά συμπτώματα περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια, απώλεια ομιλίας ή κινητικότητας ή σύγχυση και θωρακικό άλγος), συμβουλευστε τα άτομα να αναζητήσουν αμέσως ιατρική βοήθεια.

Υποδόρια χορήγηση για θεραπεία της COVID-19

Η κλινική αποτελεσματικότητα του Ronapreve όταν χορηγείται με την υποδόρια οδό για τη θεραπεία της COVID-19 δεν έχει αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 5.1). Η φαρμακοκινητική του casirivimab και του imdevimab τις πρώτες 48 ώρες μετά την υποδόρια χορήγηση 600 mg κάθε μονοκλωνικού αντισώματος υποδηλώνει χαμηλότερες εκθέσεις στον ορό σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση της ίδιας δόσης. Δεν είναι γνωστό εάν οι διαφορές στην αρχική συστηματική έκθεση οδηγούν σε διαφορές στην κλινική αποτελεσματικότητα. Συνιστάται η χρήση της υποδόριας οδού χορήγησης μόνο εάν η ενδοφλέβια χορήγηση δεν είναι εφικτή και μπορεί να οδηγήσει σε καθυστέρηση της θεραπείας.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας έχουν αναφερθεί με τη χορήγηση των casirivimab και imdevimab (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθούν σημεία ή συμπτώματα μιας κλινικά σημαντικής αντίδρασης υπερευαισθησίας ή αναφυλαξίας, διακόψτε άμεσα τη χορήγηση και ξεκινήστε κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή ή/και υποστηρικτική φροντίδα.

Περιπτώσεις ακούσιων μυικών σπασμών στο πλαίσιο συγκοπής έχουν παρατηρηθεί μετά από ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ακούσιοι μυικοί σπασμοί στο πλαίσιο συγκοπής πρέπει να διαφοροποιούνται από τις επιληπτικές κρίσεις και να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Με την ενδοφλέβια χορήγηση των casirivimab και imdevimab έχουν παρατηρηθεί σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs).

Οι IRRs που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν κυρίως μέτριες σε βαρύτητα και παρατηρήθηκαν τυπικά κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών από την έγχυση. Τα σημεία και συμπτώματα αυτών των αντιδράσεων που αναφέρθηκαν συχνά περιελάμβαναν ναυτία, ρίγη, ζάλη (ή συγκοπή), εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός, ταχύπνοια και έξαψη. Ωστόσο, οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις μπορεί να εκδηλωθούν ως βαριάς μορφής ή απειλητικά για τη ζωή συμβάντα και μπορεί να περιλαμβάνουν άλλα σημεία και συμπτώματα.

Εάν εκδηλωθεί μια IRR, η έγχυση μπορεί να διακοπεί προσωρινά, να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί οριστικά.

Πολυσορβικό

Αυτό το φάρμακο περιέχει 2,5 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 300 mg / 2,5 mL casirivimab και 300 mg / 2,5 mL imdevimab που ισοδυναμούν με 1 mg / mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων. Το casirivimab και το imdevimab είναι μονοκλωνικά αντισώματα, τα οποία δεν απεκκρίνονται από τους νεφρούς και δεν μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Κατά συνέπεια, δεν είναι πιθανές οι αλληλεπιδράσεις με συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τους νεφρούς ή που αποτελούν υποστρώματα, επαγωγείς ή αναστολείς των ενζύμων του κυτοχρώματος P450.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Διατίθενται περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του casirivimab και του imdevimab σε έγκυες γυναίκες. Δεδομένα από έγκυες γυναίκες που εκτέθηκαν στα casirivimab και imdevimab από τις κλινικές μελέτες, από κοόρτη βασισμένη σε μητρώο και από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία, συμπεριλαμβανομένων συνολικά 364 εκτεθειμένων εγκύων γυναικών, δεν εντόπισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση των casirivimab και imdevimab στην εγκυμοσύνη ή στην υγεία του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Μελέτες σε ζώα ως προς την αναπαραγωγική τοξικότητα δεν έχουν διεξαχθεί. Είναι γνωστό ότι τα ανθρώπινα αντισώματα ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) διαπερνούν τον πλακούντα. Δεν είναι γνωστό εάν η πιθανή μεταφορά του casirivimab και του imdevimab επιφέρει θεραπευτικό όφελος ή ενέχει κινδύνους για το αναπτυσσόμενο έμβryo. Ωστόσο, καθώς το casirivimab και το imdevimab στοχεύουν άμεσα την πρωτεΐνη ακίδα του SARS-CoV-2 και λόγω της έλλειψης διασταυρούμενης αντιδραστικότητας με αναπαραγωγικούς ή εμβρυϊκούς ιστούς στις μελέτες διασταυρούμενης αντιδραστικότητας ιστών, δεν αναμένονται αρνητικές επιπτώσεις στο αναπτυσσόμενο έμβryo. Το Ronapreve θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εφόσον το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για τη μητέρα και το έμβryo, λαμβάνοντας υπόψη όλους τους σχετιζόμενους παράγοντες υγείας. Εάν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το φάρμακο αυτό, θα πρέπει να ενημερωθεί ότι δεν είναι γνωστός ο πιθανός κίνδυνος για το έμβryo.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το casirivimab και το imdevimab απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, αλλά η μητρική IgG είναι γνωστό ότι μεταφέρεται στο γάλα κατά τις πρώτες ημέρες μετά τη γέννηση. Καθώς το casirivimab και το imdevimab στοχεύουν άμεσα την πρωτεΐνη ακίδα του SARS-CoV-2 και λόγω της χαμηλής συστηματικής απορρόφησης μετά την από του στόματος λήψης αντισωμάτων, η χορήγηση του Ronapreve κατά τη διάρκεια του θηλασμού μπορεί να ληφθεί υπόψη, όταν ενδείκνυται κλινικά.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Ronapreve δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Συνολικά, 8.796 συμμετέχοντες (6.373 μέσω ενδοφλέβιας χορήγησης και 2.423 μέσω υποδόριας χορήγησης) έχουν λάβει θεραπεία με casirivimab και imdevimab σε κλινικές δοκιμές.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου είναι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, οι οποίες περιλαμβάνουν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) και αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (ISRs).

Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στον Πίνακα 5 παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 5: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών που εντοπίστηκαν σε κλινικές δοκιμές και στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία, σε μορφή πίνακα:

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία Συχνότητας
Ενδοφλέβια χορήγηση		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλαξία	Σπάνιες
	Υπερευαισθησία	Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη* Ακούσιοι μυικοί σπασμοί στο πλαίσιο συγκοπής	Όχι συχνές Όχι γνωστή
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη*	Όχι συχνές
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου	Ταχύπνοια*	Όχι συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία*	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού	Κνησμός*	Όχι συχνές
	Εξάνθημα*	Όχι συχνές
	Κνίδωση*	Σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Ρίγη*	Όχι συχνές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις	Όχι συχνές
Υποδόρια χορήγηση		
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Λεμφαδενοπάθεια	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού	Κνησμός ^{1*}	Σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ¹	Συχνές

¹ Οι ISRs περιλαμβάνουν το ερύθημα, τον κνησμό, την εκχύμωση, το οίδημα, το άλγος, την ευαισθησία, την κνίδωση και τους ακούσιους μυικούς σπασμούς στο πλαίσιο συγκοπής

* Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα συμπτώματα των IRRs και ISRs έχουν αναφερθεί ως ξεχωριστές ADRs

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ενδοφλέβια χορήγηση

Στη μελέτη COV- 2067, 98 έφηβοι ηλικίας ≥ 12 και < 18 ετών και 102 παιδιά ηλικίας ≥ 2 και < 12 ετών έλαβαν θεραπεία με casirivimab και imdevimab. Στη μελέτη RECOVERY, 4 έφηβοι ηλικίας ≥ 12 και < 18 ετών έλαβαν θεραπεία με casirivimab και imdevimab. Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε σε αυτές τις μελέτες ήταν παρόμοιο με αυτό στους ενήλικες ασθενείς.

Υποδόρια χορήγηση

Στη μελέτη COV-2069, 66 έφηβοι ηλικίας ≥ 12 και < 18 ετών έλαβαν θεραπεία με casirivimab και imdevimab. Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό των ενήλικων ασθενών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές δοκιμές έχουν χορηγηθεί δόσεις έως 4.000 mg από καθένα από το casirivimab και το imdevimab. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα πέρα από αυτή τη δόση.

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με casirivimab και imdevimab. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας θα πρέπει να αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άνοσοι οροί και ανοσοσφαιρίνες, αντιϊκά μονοκλωνικά αντισώματα. Κωδικός ATC: J06BD07

Μηχανισμός δράσης

Το casirivimab (IgG1κ) και το imdevimab (IgG1λ) είναι δύο ανασυνδυασμένα ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα τα οποία δε φέρουν τροποποίηση στις περιοχές Fc. Το casirivimab και το imdevimab δεσμεύονται σε μη επικαλυπτόμενους επιτόπους της περιοχής δέσμευσης υποδοχέα (receptor binding domain, RBD) της πρωτεΐνης ακίδας του SARS-CoV-2. Αυτό εμποδίζει την πρόσδεση του RBD στον ανθρώπινο υποδοχέα ACE2, εμποδίζοντας έτσι την είσοδο του ιού στα κύτταρα.

In-vitro αντιϊκή δραστηριότητα

Σε μια δοκιμασία εξουδετέρωσης του ιού SARS-CoV-2 σε κύτταρα Vero E6, το casirivimab, το imdevimab και το casirivimab και imdevimab σε συνδυασμό, εξουδετέρωσαν τον SARS-CoV-2 (στέλεχος USA-WA1/2020), με τιμές EC₅₀ 37,4 pM (0,006 μg/mL), 42,1 pM (0,006 μg/mL) και 31,0 pM (0,005 μg/mL), αντίστοιχα.

Αντοχή

Υπάρχει ένας πιθανός κίνδυνος αποτυχίας της θεραπείας, λόγω της ανάπτυξης παραλλαγών του ιού που είναι ανθεκτικές στο casirivimab και imdevimab όταν χορηγούνται σε συνδυασμό.

Η εξουδετερωτική δραστηριότητα του casirivimab, του imdevimab και casirivimab και imdevimab σε συνδυασμό, αξιολογήθηκε έναντι παραλλαγών της πρωτεΐνης S, περιλαμβανομένων γνωστών Παραλλαγών Ανησυχίας/Ενδιαφέροντος, παραλλαγών που εντοπίστηκαν σε in vitro μελέτες διαφυγής και παραλλαγών από δημόσια διαθέσιμα δεδομένα γονιδιώματος του SARS-CoV-2 που ελήφθησαν από την Παγκόσμια Πρωτοβουλία για την Κοινοποίηση Όλων των Δεδομένων της Γρίπης (Global

Initiative on Sharing All Influenza Data, GISAID). Η εξουδετερωτική δραστηριότητα του casirivimab και του imdevimab έναντι των Παραλλαγών Ανησυχίας/Ενδιαφέροντος αναφέρονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Δεδομένα εξουδετέρωσης ψευδοτυποποιημένων σωματιδίων που προσομοιάζουν με ιό για την πλήρη αλληλουχία ή τις βασικές παραλλαγές υποκατάστασης της πρωτεΐνης S του SARS-CoV-2 από παραλλαγές ανησυχίας/ενδιαφέροντος* με το casirivimab και το imdevimab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό

Σειρά με υποκαταστάσεις πρωτεΐνης ακίδας	Βασικές υποκαταστάσεις που εξετάστηκαν	Μειωμένη ευαισθησία στο casirivimab και το imdevimab σε συνδυασμό	Μειωμένη ευαισθησία στο casirivimab ως μονοθεραπεία	Μειωμένη ευαισθησία στο imdevimab ως μονοθεραπεία
B.1.1.7 (Αλφα)	Πλήρης πρωτεΐνη S ^α	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε
B.1.351 (Βήτα)	Πλήρης πρωτεΐνη S ^β	καμία αλλαγή ^ε	45-πλάσια	καμία αλλαγή ^ε
P.1 (Γάμμα)	Πλήρης πρωτεΐνη S ^γ	καμία αλλαγή ^ε	418-πλάσια	καμία αλλαγή ^ε
B.1.617.2 (Δέλτα)	Πλήρης πρωτεΐνη S ^η	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε
B.1.617.2/ AY.3 (Δέλτα)	L452R + T478K	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε
AY.1/AY.2 (Δέλτα [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^δ	καμία αλλαγή ^ε	9-πλάσια	καμία αλλαγή ^ε
AY 4.2 (Δέλτα)	Y145H+A222V+L452R + T478K	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε
B.1.427/B.1.429 (Επιλον)	L452R	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε
B.1.526 (Γιώτα) ^ε	E484K	καμία αλλαγή ^ε	25-πλάσια	καμία αλλαγή ^ε
B.1.617.1/B.1.617.3 (Κάππα)	L452R+E484Q	καμία αλλαγή ^ε	7-πλάσια	καμία αλλαγή ^ε
B.1.621/B.1.621.1 (/Mi)	R346K, E484K, N501Y	καμία αλλαγή ^ε	23-πλάσια	καμία αλλαγή ^ε
C.37 (Λάμδα)	L452Q+F490S	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε
B.1.1.529/BA.1 (Όμικρον)	Πλήρης πρωτεΐνη S ^θ	>1.013-πλάσια	>1.732-πλάσια	>754-πλάσια
BA.1.1 (Όμικρον)	Πλήρης πρωτεΐνη S ^ι	>1.461-πλάσια	>1.336-πλάσια	>1.109-πλάσια
BA.2 (Όμικρον) ^ι	Πλήρης πρωτεΐνη S ^{ια}	325-πλάσια	>1.369-πλάσια	264-πλάσια
BA.2.12.1 (Όμικρον) ^ι	Πλήρης πρωτεΐνη S ^{ιβ}	275-πλάσια	>702-πλάσια	138-πλάσια
BA.2.75 (Όμικρον) ^ι	Πλήρης πρωτεΐνη S ^{ιγ}	881-πλάσια	289-πλάσια	>1.148-πλάσια
BA.3 (Όμικρον)	Πλήρης πρωτεΐνη S ^{ιδ}	>1.457-πλάσια	>1.259-πλάσια	>900-πλάσια
BA.4/BA.5 (Όμικρον) ^ι	Πλήρης πρωτεΐνη S ^{ιε}	201-πλάσια	>653-πλάσια	54-πλάσια
BA.4.6 (Όμικρον) ^ι	Πλήρης πρωτεΐνη S ^{ις}	>1.611-πλάσια	>687-πλάσια	>1.148-πλάσια
BQ.1 (Όμικρον) ^ι	Πλήρης πρωτεΐνη S ^η	>1.913-πλάσια	>1.329-πλάσια	>1.615 -πλάσια
BQ.1.1 (Όμικρον) ^ι	Πλήρης πρωτεΐνη S ^θ	>1.368-πλάσια	>1.171-πλάσια	>1.377-πλάσια

Σειρά με υποκαταστάσεις πρωτεΐνης ακίδας	Βασικές υποκαταστάσεις που εξετάστηκαν	Μειωμένη ευαισθησία στο casirivimab και το imdevimab σε συνδυασμό	Μειωμένη ευαισθησία στο casirivimab ως μονοθεραπεία	Μειωμένη ευαισθησία στο imdevimab ως μονοθεραπεία
XBB (Όμικρον) ^ι	Πλήρης πρωτεΐνη S ^ι	>1.368-πλάσια	>1.171-πλάσια	>1.377-πλάσια

^α Ψευδοτυποποιημένα VLP που παρουσιάζουν έκφραση ολόκληρης της παραλλαγής B.1.1.7 (Άλφα) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^β Ψευδοτυποποιημένα VLP που παρουσιάζουν έκφραση ολόκληρης της παραλλαγής B.3.5.1 (Βήτα) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^γ Ψευδοτυποποιημένα VLP που παρουσιάζουν έκφραση ολόκληρης της παραλλαγής P.1 (Γάμμα) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^δ Για το AY.1: Ψευδοτυποποιημένα VLP που παρουσιάζουν έκφραση ολόκληρης της παραλλαγής πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^ε Καμία αλλαγή: Μείωση της ευαισθησίας κατά ≤ 5 φορές.

^ς Δεν φέρουν όλα τα απομονωμένα στελέχη της σειράς Γιότα την υποκατάσταση E484K (έως τον Φεβρουάριο 2021).

^η Ψευδοτυποποιημένο VLP που εξέφραζε ολόκληρη την παραλλαγή B.1.617.2 (Δέλτα) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N

^θ Ψευδοτυποποιημένα VLP που παρουσιάζουν έκφραση ολόκληρης της παραλλαγής B.1.1.529/BA (Όμικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: 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.

^ι Ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή B.1.1 (Όμικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, R346K, 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

^{ια} Οι τιμές που απεικονίζονται αντιπροσωπεύουν τον γεωμετρικό μέσο από τουλάχιστον 3 επαναληπτικές δοκιμασίες

^{ιβ} Ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή BA.2 (Όμικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: T19I, del24-26, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^{ιγ} Ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή BA.2.12.1 (Όμικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452Q, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, S704L, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^{ιδ} Ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή BA.2.75 (Όμικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, K147E, W152R, F157L, I210V, V213G, G257S, G339H, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^{ιε} Ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή BA.3 (Όμικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: A67V, H69del, V70del, T95I, G142D, V143del, Y144del, Y145del, N211del, L212I, G339D, S371F, S373P, S375F, D405N, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^{ις} Ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή BA.4/BA.5 (Όμικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι παραλλαγές BA.4 και BA.5 έχουν πανομοιότυπες αλληλουχίες πρωτεΐνης S. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^{ιζ} Εξετάστηκε ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή BA.4.6 (Όμικρον) της πρωτεΐνης ακίδας. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^{ιθ} Ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή BQ.1 (Όμικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^κ Ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή BQ.1.1 (Όμικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^{κα} Ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή XBB (Όμικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, V83A, G142D, Y144-, H146Q, Q183E, V213E, G339H, R346T, L368I, S3 71F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, V445P, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, F486S, F490S, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

*Παραλλαγές ανησυχίας/ενδιαφέροντος, όπως ορίζονται από το Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (Center for Disease Control, CDC, 2021) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Ανατρέξτε στον Πίνακα 7 για τον ολοκληρωμένο κατάλογο των αυθεντικών Παραλλαγών Ανησυχίας/Ενδιαφέροντος του SARS-CoV-2 που αξιολογήθηκαν ως προς την ευαισθησία στο casirivimab και το imdevimab ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό.

Πίνακας 7: Δεδομένα εξουδετέρωσης για αυθεντικές παραλλαγές ανησυχίας/ενδιαφέροντος του SARS-CoV-2 με casirivimab και imdevimab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό

Σειρά με υποκατάσταση πρωτεΐνης ακίδας	Μειωμένη ευαισθησία στο casirivimab και το imdevimab σε συνδυασμό	Μειωμένη ευαισθησία στο casirivimab ως μονοθεραπεία	Μειωμένη ευαισθησία στο imdevimab ως μονοθεραπεία
B.1.1.7 (άλφα)	καμία αλλαγή ^α	καμία αλλαγή ^α	καμία αλλαγή ^α
B.1.351 (βήτα)	καμία αλλαγή ^α	5-πλάσια	καμία αλλαγή ^α
P.1 (Γάμμα)	καμία αλλαγή ^α	> 371-πλάσια	καμία αλλαγή ^α
AY.1 (Δέλτα)	καμία αλλαγή ^α	καμία αλλαγή ^α	καμία αλλαγή ^α
B.1.617.1 (προέλευση Ινδία)	καμία αλλαγή ^α	6-πλάσια	καμία αλλαγή ^α
B.1.617.2 (προέλευση Ινδία)	καμία αλλαγή ^α	καμία αλλαγή ^α	καμία αλλαγή ^α
C.37 (Λάμδα)	καμία αλλαγή ^α	καμία αλλαγή ^α	καμία αλλαγή ^α
B.1.621 (Μι)	καμία αλλαγή ^α	καμία αλλαγή ^α	καμία αλλαγή ^α
BA.2 (Όμικρον)	513-πλάσια	>531-πλάσια	1.028-πλάσια
BA.2.12.1 (Όμικρον)	239-πλάσια	>531-πλάσια	1.081-πλάσια
BA.4 (Όμικρον)	617-πλάσια	>1.191-πλάσια	473-πλάσια

^α Καμία αλλαγή: Μείωση της ευαισθησίας κατά ≤ 5 φορές.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Θεραπεία της COVID-19

COV-2067 – Κοόρτη ενηλίκων (≥ 18 ετών)

Η COV-2067, ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, για την αξιολόγηση των casirivimab και imdevimab στη θεραπεία ατόμων με COVID-19 [συμπτωματικοί με SARS-CoV-2 που ανιχνεύεται με ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφής (RT-qPCR)], οι οποίοι δεν απαιτήσαν συμπληρωματικό οξυγόνο και διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο.

Στη Φάση 3 της Ομάδας 1 αυτής της δοκιμής, οι συμμετέχοντες, που δεν είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί έναντι του SARS-CoV-2, τυχαιοποιήθηκαν εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων, ώστε να λάβουν μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση 600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab (n = 1.347), 1.200 mg casirivimab και 1.200 mg imdevimab (n = 2.036) ή εικονικό φάρμακο (n = 2.009).

Οι συμμετέχοντες στη φάση 3 της Ομάδας 1 είχαν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου, που αναφερόταν στο πρωτόκολλο για εκδήλωση βαριάς COVID-19 (αυτοί περιελάμβαναν ηλικία > 50 ετών, παχυσαρκία που ορίστηκε ως ΔΜΣ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, καρδιαγγειακή νόσο συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, χρόνια πνευμονοπάθεια συμπεριλαμβανομένου του άσθματος, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2, χρόνια νεφρική νόσο συμπεριλαμβανομένων εκείνων που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, χρόνια ηπατική νόσο, εγκυμοσύνη και ανοσοκατεσταλμένους). Η διάμεση ηλικία ήταν τα 50 έτη (με το 13,1% των ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω) και το 51,4% των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες. Τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν καλά ισορροπημένα στις ομάδες θεραπείας casirivimab και imdevimab και εικονικού φαρμάκου.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των συμμετεχόντων με ≥ 1 νοσηλεία σχετιζόμενη με την COVID-19 ή θάνατο από οποιαδήποτε αιτία μέχρι την Ημέρα 29.

Πίνακας 8: Σύνοψη των αποτελεσμάτων του πρωταρχικού καταληκτικού σημείου της φάσης 3 από τη μελέτη COV-2067

	1.200 mg ΕΦ n = 1.192	Εικονικό φάρμακο n = 1.193	2.400 mg ΕΦ n = 1.812	Εικονικό φάρμακο n = 1.790
Ασθενείς στην mFAS με ≥ 1 νοσηλεία που σχετίζονταν με την COVID-19 ή θάνατο έως την ημέρα 29				
Μείωση του κινδύνου	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Αριθμός ασθενών με συμβάντα	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: η τροποποιημένη ομάδα πλήρους ανάλυσης περιελάμβανε τα άτομα με θετικό αποτέλεσμα SARS-CoV-2 RT-qPCR από ρινοφαρυγγικό επίχρισμα (NP) σε τυχαίοποίηση και με τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για σοβαρή COVID-19.

Ο διάμεσος χρόνος έως την αποδρομή των συμπτωμάτων, όπως καταγράφονταν στο καθημερινό ημερολόγιο συμπτωμάτων που ήταν ειδικό για τη δοκιμή, μειώθηκε από 13 ημέρες με το εικονικό φάρμακο σε 10 ημέρες με τις δόσεις και των δυο casirivimab και imdevimab (p<0,0001).

COV- 2067 - Παιδιατρική κοόρτη (ηλικίας < 18 ετών)

Στην κοόρτη 2 αυτής της δοκιμής, 206 συμμετέχοντες ηλικίας κάτω των 18 ετών με τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για σοβαρή COVID-19 τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση casirivimab και imdevimab σε δόση 1.200 mg (ή ισοδύναμη δόση σωματικού βάρους, n=129), casirivimab και imdevimab σε δόση 2.400 mg (ή ισοδύναμη δόση σωματικού βάρους, n=75) ή εικονικού φαρμάκου (n=2). Μετά την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση σε ενήλικες ασθενείς, το σκέλος του εικονικού φαρμάκου αφαιρέθηκε.

Η διάμεση ηλικία ήταν 11 έτη (με το 50% των συμμετεχόντων να είναι ηλικίας κάτω των 12 ετών).

Τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν περιγραφικά και αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα για SARS-CoV-2 μέσω RT-qPCR από ρινοφαρυγγικό (ΡΦ) επίχρισμα κατά την τυχαίοποίηση. Δεν υπήρξαν θάνατοι ή νοσηλείες λόγω COVID-19 στην παιδιατρική κοόρτη.

RECOVERY

Η RECOVERY είναι μια εν εξελίξει, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοιχτής επισημάνσης μελέτη πλατφόρμας, η οποία αξιολογεί την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια πιθανών θεραπειών σε νοσηλευόμενα άτομα με COVID-19. Στη RECOVERY εντάχθηκαν νοσηλευόμενα άτομα σε μη λήψη οξυγόνου, σε οξυγονοθεραπεία χαμηλής ή υψηλής ροής, σε μη επεμβατικό ή επεμβατικό αερισμό και σε ECMO. Σε αυτή τη δοκιμή, 9.785 άτομα στο Ηνωμένο Βασίλειο (HB) τυχαιοποιήθηκαν σε εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση 4.000 mg casirivimab και 4.000 mg imdevimab συν τη συνήθη περίθαλψη (n=4.839) ή τη συνήθη τυπική περίθαλψη μόνο (n=4.946,

εφεξής αναφερόμενη ως συνήθης περίθαλψη μόνο). Τα άτομα θα μπορούσαν να λάβουν μεταξύ 0 έως 4 θεραπείες επιπλέον του συνηθισμένου πρότυπου περίθαλψης.

Τα άτομα είχαν κλινικά ύποπτη ή εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λοίμωξη από SARS-CoV-2 και εντάχθηκαν ανεξάρτητα από την απαιτούμενη αναπνευστική υποστήριξη. Τα αποτελέσματα της ορολογικής δοκιμής κατά την έναρξη χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό των πληθυσμών ανάλυσης.

Κατά την έναρξη, η μέση ηλικία ήταν 62 έτη (με το 30% των ατόμων να είναι ηλικίας 70 ετών και άνω, συμπεριλήφθηκαν 11 έφηβοι ηλικίας ≥ 12 και < 18 ετών) και το 63% των ατόμων ήταν άνδρες. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν καλά ισορροπημένα σε όλες τις ομάδες θεραπείας των casirivimab και imdevimab και της συνήθους περίθαλψης μόνο. Τα άτομα εντάχθηκαν στη μελέτη όταν η παραλλαγή B.1.1.7 (άλφα) ήταν η κυρίαρχη παραλλαγή στο HB. Η αναπνευστική υποστήριξη που έλαβαν τα άτομα περιελάμβανε 7% χωρίς συμπληρωματικό οξυγόνο, 61% σε απλό οξυγόνο, 26% σε μη επεμβατικό αερισμό και 6% σε επεμβατικό αερισμό (συμπεριλαμβανομένων 17 ατόμων σε ECMO). Σε άτομα που ήταν οροαρνητικά κατά την έναρξη, το 10% δεν λάμβανε συμπληρωματικό οξυγόνο κατά την έναρξη, το 66% λάμβανε απλό οξυγόνο, το 21% ήταν σε μη επεμβατικό αερισμό και το 2% ήταν σε επεμβατικό αερισμό (συμπεριλαμβανομένου ενός ατόμου σε ECMO). Περίπου το 94% όλων των τυχαιοποιημένων ατόμων έλαβαν κορτικοστεροειδή ως μέρος της βασικής τυπικής περίθαλψης.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η θνησιμότητα από κάθε αιτία στις 28 ημέρες σε όλα τα τυχαιοποιημένα άτομα που ήταν οροαρνητικά κατά την έναρξη. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: Σύνοψη των αποτελεσμάτων των κύριων καταληκτικών σημείων από τη μελέτη RECOVERY

	4.000 mg casirivimab και 4.000 mg imdevimab (ενδοφλεβίως) συν τη συνήθη περίθαλψη	Συνήθης περίθαλψη μόνο
	n=1.633	n=1.520
Θνησιμότητα από κάθε αιτία στις 28 ημέρες σε οροαρνητικά άτομα		
Αριθμός ατόμων με θνησιμότητα από κάθε αιτία (%)	396 (24%)	452 (30%)
Αναλογία Ποσοστού (95% CI)	0,79 (0,69, – 0,91) (p=0,0009)	

Σε οροθετικά άτομα, η θνησιμότητα 28 ημερών από κάθε αιτία ήταν 16% (410/2.636) στο σκέλος casirivimab+imdevimab και 15% (384/2.636) στο σκέλος της συνήθους περίθαλψης μόνο (αναλογία ποσοστού 1,09 [95% CI: 0,94, 1,25]).

Σε οροαρνητικά άτομα ηλικίας ≥ 80 ετών, η θνησιμότητα 28 ημερών από κάθε αιτία ήταν 54,5% (126/231) και 57,5% (134/233) στα σκέλη casirivimab+imdevimab και συνήθους περίθαλψης μόνο, αντίστοιχα (αναλογία ποσοστού 0,97 [95% CI: 0,76, 1,25]).

Ο στατιστικός έλεγχος του δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου πραγματοποιήθηκε εκτός ιεραρχίας και, επομένως, θεωρείται περιγραφικός.

Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο του εξιτηρίου εν ζωή από το νοσοκομείο εντός 28 ημερών ήταν πιο συχνό στον ολικό τυχαιοποιημένο οροαρνητικό πληθυσμό που έλαβε θεραπεία με casirivimab και imdevimab σε σύγκριση με τη συνήθη περίθαλψη μόνο (64% έναντι 58%, αναλογία ποσοστού 1,19 [95% CI: 1,09, 1,31]), με 4 ημέρες μικρότερη διάμεση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (13 ημέρες έναντι 17 ημερών).

Μεταξύ του ολικού τυχαιοποιημένου οροαρνητικού πληθυσμού που δεν βρισκόταν σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό κατά την έναρξη, η θεραπεία με casirivimab και imdevimab συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο εξέλιξης στο σύνθετο καταληκτικό σημείο του επεμβατικού μηχανικού αερισμού ή θανάτου (31% έναντι 37%, αναλογία κινδύνου 0,83 [95 % CI: 0,75, 0,92]).

COV-2066

Η COV-2066 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή που αξιολόγησε τα casirivimab και imdevimab στη θεραπεία νοσηλευόμενων ατόμων με COVID-19 σε συσκευές χαμηλής ροής οξυγόνου (π.χ. με μάσκα προσώπου ή ρινική κάνουλα) ή χωρίς συμπληρωματικό οξυγόνο. Σε αυτή τη δοκιμή φάσης 2/3, 1.197 άτομα είχαν θετικό αποτέλεσμα σε εξέταση SARS CoV 2 RT-qPCR κατά την έναρξη και τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 σε εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση των 1.200 mg casirivimab και 1.200 mg imdevimab (n=406), 4.000 mg casirivimab και 4.000 mg imdevimab (n=398) ή εικονικού φαρμάκου (n=393), με όλα τα άτομα να λαμβάνουν casirivimab και imdevimab ή εικονικό φάρμακο επιπλέον της συνήθους πρότυπης περίθαλψης για την COVID-19. Το συνολικό μέγεθος του δείγματος ήταν μικρότερο από το αναμενόμενο λόγω του πρόωρου τερματισμού της μελέτης μετά από αρκετούς μήνες χαμηλών ρυθμών ένταξης. Συνολικά, παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς χωρίς συμπληρωματικό οξυγόνο ή σε συσκευές χαμηλής ροής οξυγόνου για δόσεις casirivimab και imdevimab 2.400 mg και casirivimab και imdevimab 8.000 mg, υποδεικνύοντας μία απουσία δόσοεξαρτώμενης επίδρασης σε αυτόν τον πληθυσμό. Αυτές οι ομάδες δόσης συνδυάστηκαν όταν συγκρίθηκαν με την ομάδα εικονικού φαρμάκου για την ανάλυση αποτελεσματικότητας.

Κατά την έναρξη, η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη (με το 44% των ατόμων ηλικίας 65 ετών ή άνω) και το 54% των ατόμων ήταν άνδρες, το 43% των ατόμων ήταν οροαρνητικοί, το 48% ήταν οροθετικοί και το 9% είχαν άγνωστη ορολογική κατάσταση. Η αναπνευστική υποστήριξη που έλαβαν τα άτομα κατά την έναρξη περιελάμβανε 44% χωρίς συμπληρωματικό οξυγόνο και 56% σε συσκευές οξυγόνου χαμηλής ροής. Πριν την τυχαιοποίηση, περίπου το 33% των ατόμων έλαβε remdesivir και το 50% έλαβε συστηματικά κορτικοστεροειδή ως μέρος της βασικής συνήθους περίθαλψης. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν καλά ισορροπημένα στις ομάδες θεραπείας με casirivimab και imdevimab και εικονικό φάρμακο.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ιολογικής αποτελεσματικότητας ήταν η ημερήσια μεταβολή του χρονικά σταθμισμένου μέσου όρου (TWA) από την τιμή του ιικού φορτίου κατά την έναρξη ($\log_{10}$ αντίγραφα/mL) έως την Ημέρα 7, που μετρήθηκε με RT-qPCR σε δείγματα ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος, σε άτομα που ήταν οροαρνητικά και είχαν θετικό αποτέλεσμα για SARS-CoV-2 με RT-qPCR κατά την έναρξη. Η θεραπεία με casirivimab και imdevimab για την ομάδα συνδυασμένων δόσεων οδήγησε σε μία στατιστικά σημαντική μείωση του μέσου ιικού φορτίου LS ($\log_{10}$ αντίγραφα/mL) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($-0,28 \log_{10}$ αντίγραφα/mL/ημέρα για το casirivimab και το imdevimab, $p=0,0172$).

Το κύριο κλινικό καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ατόμων που πέθαναν ή υποβλήθηκαν σε μηχανικό αερισμό από εκείνους με θετικό αποτέλεσμα για SARS-CoV-2 με RT-qPCR.

Η θεραπεία με casirivimab και imdevimab για την ομάδα συνδυασμένων δόσεων οδήγησε σε μειωμένο ποσοστό ατόμων με υψηλό ιικό φορτίο που πέθαναν ή υποβλήθηκαν σε μηχανικό αερισμό από την ημέρα 6 έως την ημέρα 29, αλλά για το καταληκτικό σημείο δεν επιτεύχθηκε στατιστική σημαντικότητα (σχετική μείωση κινδύνου [RRR] 25,5% [95% CI: -16,2%, 52,2%], $p=0,2048$).

Η θεραπεία με casirivimab και imdevimab για την ομάδα συνδυασμένων δόσεων οδήγησε σε RRR 47,1% (95% CI: 10,2%, 68,8%) στο ποσοστό των οροαρνητικών ατόμων που πέθαναν ή υποβλήθηκαν σε μηχανικό αερισμό από την ημέρα 6 έως την ημέρα 29.

Σε μια post hoc ανάλυση όλων των τυχαιοποιημένων οροαρνητικών ατόμων ηλικίας ≥ 80 ετών, η θνησιμότητα από κάθε αιτία από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 29 ήταν 18,1% (19/105 άτομα) και 30,0% (18/60 άτομα) στα σκέλη casirivimab+imdevimab (συνδυασμένες δόσεις) και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα (αναλογία κινδύνου 0,60 [95% CI: 0,34, 1,06]).

Πρόληψη της COVID-19

Η COV-2069 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή που συνέκρινε 600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab, χορηγούμενα υποδόρια, έναντι εικονικού φαρμάκου, για την πρόληψη της COVID-19 σε άτομα που ήταν ασυμπτωματικές οικιακές επαφές συμπτωματικών ατόμων που είχαν μολυνθεί με SARS-CoV-2 (κρούσματα δείκτες). Οι συμμετέχοντες δεν είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί έναντι του SARS-CoV-2.

Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν casirivimab και imdevimab ή εικονικό φάρμακο, εντός 96 ωρών από τη λήψη του θετικού δείγματος διαγνωστικής εξέτασης για SARS-CoV-2 του κρούσματος δείκτη.

Οι τυχαιοποιημένοι συμμετέχοντες με αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης RT-qPCR για τον SARS-CoV-2, κατά την έναρξη, εντάχθηκαν στην Ομάδα Α και εκείνοι με θετικό αποτέλεσμα εξέτασης RT-qPCR για τον SARS-CoV-2, εντάχθηκαν στην Ομάδα Β.

Ομάδα Α

Ο κύριος πληθυσμός ανάλυσης περιελάμβανε άτομα που είχαν αρνητική εξέταση RT-qPCR για τον SARS-CoV-2 και ήταν οροαρνητικά κατά την έναρξη. Τα άτομα που ήταν οροθετικά ή είχαν απροσδιόριστα/ελλιπή αποτελέσματα ορολογικού ελέγχου κατά την έναρξη αποκλείστηκαν από την κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας.

Στον πληθυσμό κύριας ανάλυσης κατά την έναρξη, η διάμεση ηλικία ήταν 44 ετών (το 9% των συμμετεχόντων ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης) και το 54% των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες. Τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν καλά ισορροπημένα στις ομάδες θεραπείας casirivimab και imdevimab και εικονικού φαρμάκου.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ατόμων που εκδήλωσαν συμπτωματική COVID-19, επιβεβαιωμένη με RT qPCR, έως την Ημέρα 29. Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου κατά 81% για την εκδήλωση της COVID-19 με τη θεραπεία με casirivimab και imdevimab έναντι του εικονικού φαρμάκου. Σε μια ανάλυση ευαισθησίας που περιελάμβανε όλα τα αρνητικά άτομα σε RT-qPCR κατά την έναρξη, ανεξάρτητα από την αρχική ορολογική κατάσταση, υπήρξε μια στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου κατά 82% στην ανάπτυξη της COVID-19 με θεραπεία με casirivimab και imdevimab σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 10: Κύρια ανάλυση της μελέτης COV-2069, Ομάδα Α

	Casirivimab και imdevimab (εφάπαξ δόση 1.200 mg)	Εικονικό φάρμακο
Πληθυσμός κύριας ανάλυσης: οροαρνητικοί κατά την έναρξη	n = 753	n = 752
Κίνδυνος για COVID-19		
Έως την Ημέρα 29 (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)		
Μη προσαρμοσμένη Μείωση του κινδύνου (Προσαρμοσμένη Αναλογία πιθανοτήτων, τιμή p) ¹	81% (0,17, p < 0,0001)	
Αριθμός ατόμων με συμβάντα	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹Το διάστημα εμπιστοσύνης (CI) με τιμή p βασίζεται στην αναλογία πιθανοτήτων (ομάδα casirivimab και imdevimab έναντι ομάδας εικονικού φαρμάκου) χρησιμοποιώντας μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις της ομάδας θεραπείας, ηλικιακής ομάδας (ηλικία σε έτη: >=12 έως < 50 και >=50) και περιοχής (ΗΠΑ έναντι εκτός ΗΠΑ).

Ομάδα Β

Ο κύριος πληθυσμός ανάλυσης περιελάμβανε ασυμπτωματικά άτομα που είχαν θετική εξέταση RT-qPCR για τον SARS-CoV-2 και ήταν οροαρνητικά κατά την έναρξη.

Στον πληθυσμό κύριας ανάλυσης κατά την έναρξη, η διάμεση ηλικία ήταν 40 ετών (το 11% των συμμετεχόντων ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης) και το 55% των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες. Τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν καλά ισορροπημένα στις ομάδες θεραπείας casirivimab και imdevimab και εικονικού φαρμάκου.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των συμμετεχόντων που εκδήλωσαν COVID-19, επιβεβαιωμένη με RT-qPCR, έως την Ημέρα 29. Υπήρχε μείωση του κινδύνου κατά 31% στην εκδήλωση της COVID-19 με θεραπεία με casirivimab και imdevimab έναντι του εικονικού φαρμάκου. Σε μια ανάλυση ευαισθησίας που περιελάμβανε όλα τα θετικά σε RT-qPCR άτομα κατά την έναρξη, ανεξάρτητα από την ορολογική κατάσταση κατά την έναρξη, υπήρξε μια μείωση κατά 35% του κινδύνου για COVID-19 επιβεβαιωμένη με εξέταση RT-qPCR με τη θεραπεία με casirivimab και imdevimab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 11: Κύρια ανάλυση μελέτης COV-2069, Ομάδα Β

	Casirivimab και imdevimab (εφάπαξ δόση 1.200 mg)	Εικονικό φάρμακο
Πληθυσμός κύριας ανάλυσης: οροαρνητικοί κατά την έναρξη	n = 100	n = 104
Κίνδυνος για COVID-19		
Συνολική μείωση του κινδύνου έως την Ημέρα 29 (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)		
Μη προσαρμοσμένη Μείωση του κινδύνου (Προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων, τιμή p) ¹	31% (0,54, p < 0,0380)	
Αριθμός ατόμων με συμβάντα	29 (29%)	44 (42,3%)

¹Το διάστημα εμπιστοσύνης (CI) με τιμή p βασίζεται στην αναλογία πιθανοτήτων (ομάδα casirivimab και imdevimab έναντι ομάδας εικονικού φαρμάκου) χρησιμοποιώντας μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις της ομάδας θεραπείας, ηλικιακής ομάδας (ηλικία σε έτη: >=12 έως < 50 και >=50) και περιοχής (ΗΠΑ έναντι εκτός ΗΠΑ).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τόσο το casirivimab όσο και το imdevimab παρουσίασαν γραμμική και δόσοεξαρτώμενη ΦΚ στο ενδοφλέβιο (150 mg έως 4.000 mg από κάθε μονοκλωνικό αντίσωμα) και υποδόριο (300 mg και 600 mg από κάθε μονοκλωνικό αντίσωμα) εύρος δόσεων που αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες.

Η μέση μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}), περιοχή κάτω από την καμπύλη από 0 έως 28 ημέρες (AUC_{0-28}) και η συγκέντρωση 28 ημέρες μετά τη δόση (C_{28}) για το casirivimab και το imdevimab ήταν συγκρίσιμες είτε μετά από μια εφάπαξ 1.200 mg (600 mg από κάθε μονοκλωνικό αντίσωμα) ενδοφλέβια δόση (182,7 mg/L, 1.754,9 mg.ημέρα/L, 37,9 mg/L, αντίστοιχα για το casirivimab, και 181,7 mg/L, 1.600,8 mg.ημέρα/L, 27,3 mg/L, αντίστοιχα για το imdevimab), είτε από μια εφάπαξ 1.200 mg (600 mg από κάθε μονοκλωνικό αντίσωμα) υποδόρια δόση (52,5 mg/L, 1.121,7 mg.ημέρα/L, 30,5 mg/L, αντίστοιχα για το casirivimab και 49,2 mg/L, 1.016,9 mg.ημέρα/L, 25,9 mg/L, αντίστοιχα για το imdevimab).

Για το ενδοφλέβιο σχήμα των 8.000 mg (4.000 mg από κάθε μονοκλωνικό αντίσωμα) σε ασθενείς που απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο, η μέση μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}), η περιοχή κάτω από την καμπύλη από τις 0 έως τις 28 ημέρες (AUC_{0-28}) και η συγκέντρωση στις 28 ημέρες μετά τη χορήγηση (C_{28}) για το casirivimab και το imdevimab ήταν 1.046 mg/L, 9.280 mg/ημέρα/L, 165,2 mg/L, αντίστοιχα για το casirivimab, και 1.132 mg/L, 8.789 mg/ημέρα/L, 136,2 mg/L, αντίστοιχα για το imdevimab, μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση.

Για την προφύλαξη πριν από την έκθεση ενδοφλεβίων και υποδορίων αγωγών με μηνιαία χορήγηση 300 mg για έκαστο το casirivimab και το imdevimab, μετά από μια αρχική δόση (φόρτισης) 600 mg για έκαστο το casirivimab και το imdevimab, οι μέσες προβλεπόμενες χαμηλότερες συγκεντρώσεις του casirivimab και του imdevimab στον ορό στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι παρόμοιες με τις παρατηρούμενες μέσες συγκεντρώσεις στον ορό κατά την ημέρα 29 για εφάπαξ υποδόρια δόση 1.200 mg casirivimab και imdevimab (600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab).

Απορρόφηση

Το casirivimab και το imdevimab που χορηγούνται ως εφάπαξ ενδοφλέβια δόση έχουν ως αποτέλεσμα μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό στο τέλος της έγχυσης. Ο διάμεσος χρόνος (εύρος) για την επίτευξη των εκτιμήσεων μέγιστης συγκέντρωσης του casirivimab και του imdevimab (T_{max}) στον ορό, μετά από μια εφάπαξ υποδόρια δόση 600 mg κάθε μονοκλωνικού αντισώματος είναι 6,7 (εύρος 3,4 - 13,6) ημέρες και 6,6 (εύρος 3,4 - 13,6) ημέρες για το casirivimab και το imdevimab, αντίστοιχα. Μετά από μια εφάπαξ υποδόρια δόση 600 mg κάθε μονοκλωνικού αντισώματος, το casirivimab και το imdevimab είχαν εκτιμώμενη βιοδιαθεσιμότητα 71,8% και 71,7%, αντίστοιχα.

Κατανομή

Ο συνολικός όγκος κατανομής που εκτιμήθηκε μέσω ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού ήταν 7,072 L και 7,183 L για το casirivimab και το imdevimab, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Ως ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα IgG1, το casirivimab και το imdevimab αναμένεται να διασπαστούν σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών, κατά τον ίδιο τρόπο όπως και τα ενδογενή IgG.

Αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής από τον ορό (5°, 95° εκατοστημόριο) μετά από δόση 600 mg κάθε μονοκλωνικού αντισώματος ήταν 29,8 (16,4, 43,1) ημέρες και 26,2 (16,9, 35,6) ημέρες, αντίστοιχα, για το casirivimab και το imdevimab. Η μέση κάθαρση (5°, 95° εκατοστημόριο) ήταν 0,188 (0,11, 0,30) και 0,227 (0,15, 0,35), αντίστοιχα, για το casirivimab και το imdevimab.

Για ασθενείς που απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο, ο μέσος χρόνος ημιζωής αποβολής στον ορό (5°, 95° εκατοστημόριο) μετά από δόση 4.000 mg κάθε μονοκλωνικού αντισώματος ήταν 21,9 (12,4, 36,9) ημέρες και 18,8 (11,7, 29,4) ημέρες, αντίστοιχα, για το casirivimab και το imdevimab. Η μέση κάθαρση (5°, 95° εκατοστημόριο) ήταν 0,303 (0,156, 0,514) και 0,347 (0,188, 0,566), αντίστοιχα, για το casirivimab και το imdevimab.

Ηλικιωμένοι

Στη ΦΚ ανάλυση πληθυσμού, η ηλικία (18 έως 96 ετών) δεν προσδιορίστηκε ως σημαντική συμμεταβλητή στη ΦΚ του casirivimab και του imdevimab.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Το casirivimab και το imdevimab δεν αναμένεται να υπόκεινται σε σημαντική νεφρική αποβολή λόγω του μοριακού τους βάρους (> 69 kDa).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Το casirivimab και το imdevimab δεν αναμένεται να υπόκεινται σε σημαντική ηπατική αποβολή.

Η φαρμακοκινητική του casirivimab και του imdevimab μετά από ενδοφλέβια ή υποδόρια χορήγηση δόσης μελετήθηκε στον παιδιατρικό πληθυσμό, σε ηλικιακό εύρος που κυμαίνεται από τη γέννηση έως ηλικία < 18 ετών σε μη μολυσμένους ασθενείς, μη νοσηλευόμενους ασθενείς που είχαν μολυνθεί με SARS-CoV-2 ή σε οικιακές επαφές ατόμων που είχαν μολυνθεί με SARS-CoV-2, καθώς και σε νοσηλευόμενους ασθενείς που είχαν μολυνθεί με SARS-CoV-2, με τη χρήση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του casirivimab και του imdevimab σε εφήβους και παιδιά που δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12: Φαρμακοκινητικές ιδιότητες του casirivimab και του imdevimab σε εφήβους και παιδιά που δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο.

Παράμετρος	Casirivimab	Imdevimab
Υποδόρια βιοδιαθεσιμότητα (%)	~89	~86
Μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής (ημέρες) (90% ΔΕ)	35,5 (14, 57)	29,1 (16, 42,1)
Μέση κάθαρση (L/ημέρα) (5°, 95° εκατοστημόριο)	0,125 (0,04, 0,23)	0,157 (0,06, 0,28)

Οι ενδοφλέβιες δόσεις με βάση το βάρος οι οποίες συνιστώνται στον Πίνακα 1 για ασθενείς, οι οποίοι δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο αναμένεται να παρέχουν εκθέσεις σε εφήβους και παιδιά, οι οποίες είναι συγκρίσιμες με αυτές των ενηλίκων που λαμβάνουν ενδοφλέβια δόση Ronapreve 1.200 mg (600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab).

Η προβλεπόμενη συστηματική έκθεση (C_{28} , C_{max} και AUC_{d28}) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση casirivimab και imdevimab στις συνιστώμενες δόσεις σε εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών που ζυγίζουν τουλάχιστον 10 kg, οι οποίοι δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο, παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Προβλεπόμενη συστηματική έκθεση του casirivimab και του imdevimab σε εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω που ζυγίζουν ≥ 10 kg, οι οποίοι δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο.

Πληθυσμός	ΕΦ δόση (ανά mAb)	Μετρήσεις έκθεσης	Casirivimab (Μέση τιμή $\pm$ SD)	Imdevimab (Μέση τιμή $\pm$ SD)
Ενήλικες ≥ 40 kg	600 mg ΕΦ	AUC_{d28} (mg*ημέρα/L)	1.664,0 $\pm$ 451,2	1.518,7 $\pm$ 410,6
		C_{28} (mg/L)	33,8 $\pm$ 12,2	27,5 $\pm$ 10,7
		C_{max} (mg/L)	166,2 $\pm$ 64,9	167,7 $\pm$ 64,5
Παιδιατρική ≥ 20 έως <40 kg	270 mg ΕΦ	AUC_{d28} (mg*ημέρα/L)	1.657,5 $\pm$ 303,4	1.512,5 $\pm$ 271,5
		C_{28} (mg/L)	38,5 $\pm$ 8,2	31,6 $\pm$ 7,6
		C_{max} (mg/L)	151,4 $\pm$ 52,4	151,5 $\pm$ 51,8
Παιδιατρική ≥ 10 έως <20 kg	155 mg ΕΦ	AUC_{d28} (mg*ημέρα/L)	1.502,9 $\pm$ 251,3	1.371,7 $\pm$ 224,4
		C_{28} (mg/L)	37,0 $\pm$ 6,7	30,6 $\pm$ 6,3
		C_{max} (mg/L)	133,4 $\pm$ 44,4	132,8 $\pm$ 43,6

AUC_{0-28} = περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου για διάστημα 28 ημερών μετά τη χορήγηση της δόσης, C_{28} = συγκέντρωση την ημέρα 28 μετά από εφάπαξ δόση, C_{max} = μέγιστη (κορυφαία) συγκέντρωση για διάστημα 28 ημερών μετά τη χορήγηση, ΕΦ = ενδοφλέβια, mAb = μονοκλωνικό αντίσωμα, SD = τυπική απόκλιση.

Η φαρμακοκινητική του casirivimab και του imdevimab σε παιδιά ηλικίας < 18 ετών που απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογένεσης, γονοτοξικότητας και αναπαραγωγικής τοξικότητας με το casirivimab και το imdevimab. Αντισώματα όπως το casirivimab και το imdevimab δεν αναμένεται να εμφανίζουν γονοτοξικό ή καρκινογόνο δυναμικό. Σε μελέτες διασταυρούμενης αντιδραστικότητας σε ιστούς με το casirivimab και το imdevimab με χρήση ιστών από ενήλικες ανθρώπους και πιθήκους και ιστών ανθρώπινων εμβρύων, δεν διαπιστώθηκε δέσμευση.

Σε μια τοξικολογική μελέτη σε πιθήκους cynomolgus, παρατηρήθηκαν μη δυσμενή ηπατικά ευρήματα (ήπιες παροδικές αυξήσεις της AST και της ALT).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική
Πολυσορβικό 80 (E 433)
Σακχαρόζη
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο: 2 χρόνια

Φιαλίδια μίας χρήσης των 300 mg σε ενιαία συσκευασία

Μετά την αρχική διάτρηση: το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως και τυχόν υπόλειμμα του προϊόντος θα πρέπει να απορρίπτεται.

Αραιωμένο διάλυμα για ενδοφλέβια χορήγηση

Το διάλυμα στο φιαλίδιο απαιτεί διάλυση πριν τη χορήγηση. Το παρασκευασμένο διάλυμα προς έγχυση προορίζεται για να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για 20 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) και για 72 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C. Από μικροβιολογικής απόψεως, το παρασκευασμένο διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης του έτοιμου προς χρήση προϊόντος πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Εάν βρίσκεται στο ψυγείο, αφήστε τον ασκό της ενδοφλέβιας έγχυσης να επέλθει σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση.

Φύλαξη των σύριγγων για υποδόρια χορήγηση

Οι προετοιμασμένες σύριγγες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) και για 72 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης του έτοιμου προς χρήση προϊόντος πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η προετοιμασία έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Εάν βρίσκονται στο ψυγείο, αφήστε τις σύριγγες να επέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 10 - 15 λεπτά πριν από τη χορήγηση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στο ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Μην ανακινείτε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο αρχικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά από την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Ronapreve παρέχεται σε διάφανα γυάλινα Τύπου I φιαλίδια των 6 mL.

Ronapreve 300 mg + 300 mg διάλυμα για ένεση/έγχυση, φιαλίδια μίας χρήσης

Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο από κάθε αντίσωμα:

Συσκευασία δύο διαφανων γυάλινων φιαλιδίων Τύπου I των 6 mL με ελαστικό πώμα από βουτύλιο, η οποία περιέχει ένα φιαλίδιο με 2,5 mL διαλύματος που περιέχει 300 mg casirivimab και ένα φιαλίδιο με 2,5 mL διαλύματος που περιέχει 300 mg imdevimab.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προετοιμασία για ενδοφλέβια έγχυση

Το Ronapreve θα πρέπει να προετοιμάζεται από έναν επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής:

1. Αφαιρέστε τα φιαλίδια casirivimab και imdevimab από το σημείο φύλαξης στο ψυγείο και αφήστε τα να επέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 20 λεπτά πριν από την προετοιμασία.
 - Μην εκθέτετε σε άμεση θερμότητα.
 - Μην ανακινείτε τα φιαλίδια.
2. Πριν από τη χορήγηση, ελέγξτε οπτικά τα φιαλίδια casirivimab και imdevimab για τυχόν ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό. Εάν παρατηρηθεί κάτι από τα δύο, το φιαλίδιο θα πρέπει να απορριφθεί και να αντικατασταθεί με ένα νέο φιαλίδιο.
 - Το διάλυμα σε κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον και άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο.
3. Λάβετε έναν προγεμισμένο ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης (κατασκευασμένο από πολυβινυλοχλωρίδιο [PVC] ή πολυολεφίνη [PO]), ο οποίος περιέχει ποσότητα 50 mL, 100 mL, 150 mL ή 250 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%).

4. Χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα και βελόνα, αναρροφήστε τον κατάλληλο όγκο casirivimab και imdevimab από το κάθε ένα φιαλίδιο και εγχύστε το σε προγεμισμένο ασκό έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακες 1, 2 και 3).
5. Αναμίξτε ήπια τον ασκό έγχυσης αναστρέφοντάς τον. Μην ανακινείτε.
6. Το Ronapreve δεν περιέχει συντηρητικά και, συνεπώς, το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως.

Χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση

- Συνκεντρώστε τα συνιστώμενα υλικά για την έγχυση:
 - Σετ έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), από PVC με επικάλυψη πολυαιθυλενίου (PE) ή από πολυουρεθάνη (PU).
 - Τοποθετήστε σε σειρά ή προσθέστε στη γραμμή φίλτρο για ενδοφλέβια χορήγηση των 0,2 μm έως 5 μm, από πολυαιθεροσουλφόνη, πολυσουλφόνη ή πολυαμίδιο.
- Συνδέστε το σετ έγχυσης στον ασκό ενδοφλέβιας χορήγησης.
- Εκτελέστε αρχική πλήρωση του σετ έγχυσης.
- Χορηγήστε ολόκληρο το διάλυμα έγχυσης που βρίσκεται στον ασκό με αντλία ή βαρύτητα μέσω ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει ένα στείρο, σε σειρά ή πρόσθετο φίλτρο για ενδοφλέβια χορήγηση των 0,2 μm έως 5 μm, από πολυαιθεροσουλφόνη, πολυσουλφόνη ή πολυαμίδιο.
- Το παρασκευασμένο διάλυμα έγχυσης δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν. Η συμβατότητα της ένεσης casirivimab και imdevimab με ενδοφλέβια διαλύματα και φαρμακευτικά προϊόντα άλλα εκτός από το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) δεν είναι γνωστή.
- Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, εκπλύνετε τη σωλήνωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) για να διασφαλίσετε τη χορήγηση της απαιτούμενης δόσης.
- Τα άτομα θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά από την ενδοφλέβια έγχυση σύμφωνα με την τοπική ιατρική πρακτική.

Προετοιμασία για υποδόρια ένεση

Αφαιρέστε το(τα) φιαλίδιο(α) casirivimab και imdevimab από το σημείο φύλαξης στο ψυγείο και αφήστε τα να επέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 20 λεπτά πριν από την προετοιμασία. Μην εκθέτετε σε άμεση θερμότητα. Μην ανακινείτε τα φιαλίδια.

Πριν από τη χορήγηση, ελέγξτε οπτικά το(α) φιαλίδιο(α) casirivimab και imdevimab για τυχόν ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό. Εάν παρατηρηθεί κάτι από τα δύο, το φιαλίδιο θα πρέπει να απορριφθεί και να αντικατασταθεί με ένα νέο φιαλίδιο. Το διάλυμα σε κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον και άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο.

1. Το Ronapreve θα πρέπει να προετοιμάζεται χρησιμοποιώντας τον κατάλληλο αριθμό συρίγγων (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακας 4). Λάβετε σύριγγες από πολυπροπυλένιο των 3 mL ή 5 mL με σύνδεσμο luer και βελόνες μεταφοράς 21-gauge.
2. Χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα, αναρροφήστε τον κατάλληλο όγκο casirivimab και imdevimab από το κάθε ένα φιαλίδιο μέσα σε κάθε μία σύριγγα (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακας 4) ώστε να έχετε συνολικά 4 σύριγγες για τη συνδυασμένη συνολική δόση των 1.200 mg και συνολικά 2 σύριγγες για τη συνδυασμένη συνολική δόση των 600 mg. Φυλάξτε τυχόν προϊόν που απομένει σύμφωνα με τις οδηγίες της Παραγράφου 6.3.
3. Αντικαταστήστε τη βελόνα μεταφοράς των 21-gauge με μια βελόνα των 25 ή των 27-gauge για υποδόρια ένεση.

4. Το προϊόν αυτό δεν περιέχει συντηρητικά και, συνεπώς, οι προετοιμασμένες σύριγγες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Εάν η άμεση χορήγηση δεν είναι εφικτή, φυλάξτε τις προετοιμασμένες σύριγγες casirivimab και imdevimab στους 2 °C έως 8 °C έως και 72 ώρες και σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25 °C έως και 24 ώρες. Εάν βρίσκονται στο ψυγείο, αφήστε τις σύριγγες να επέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 10 -15 λεπτά πριν από τη χορήγηση.

Χορήγηση με υποδόρια ένεση

- Για τη χορήγηση του Ronapreve σε δόση 1.200 mg (600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab), συγκεντρώστε 4 σύριγγες (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακας 4) και προετοιμαστείτε για τις υποδόριες ενέσεις.
- Για τη χορήγηση του Ronapreve σε δόση 600 mg (300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab), συγκεντρώστε 2 σύριγγες (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακας 4) και προετοιμαστείτε για τις υποδόριες ενέσεις.
- Λόγω του όγκου, χορηγήστε τις υποδόριες ενέσεις διαδοχικά, σε διαφορετικά σημεία του σώματος (στο άνω μέρος των μηρών, στο άνω εξωτερικό μέρος των βραχιόνων ή στην κοιλιά, αποφεύγοντας την περιοχή 5 cm γύρω από τον ομφαλό και τη γραμμή της μέσης).

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Θα πρέπει να τηρούνται αυστηρά τα ακόλουθα σημεία αναφορικά με τη χρήση και την απόρριψη των συρίγγων και των άλλων αιχμηρών φαρμακευτικών προϊόντων.

- Οι βελόνες και οι σύριγγες δε θα πρέπει ποτέ να επαναχρησιμοποιούνται.
- Τοποθετείτε όλες τις χρησιμοποιημένες βελόνες και σύριγγες σε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων (αναλώσιμο δοχείο με προστασία από διάτρηση).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1601/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Νοεμβρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ronapreve 1.332mg + 1.332mg διάλυμα προς ένεση/έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Φιαλίδια πολλαπλών δόσεων των 1.332 mg σε ενιαία συσκευασία

Κάθε φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων casirivimab περιέχει 1.332 mg casirivimab ανά 11,1 mL (120 mg/mL).

Κάθε φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων imdevimab περιέχει 1.332 mg imdevimab ανά 11,1 mL (120 mg/mL).

Το casirivimab και το imdevimab είναι δύο IgG1, ανασυνδυασμένα, ανθρώπινα, μονοκλωνικά αντισώματα που παράγονται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωοθήκης Κινεζικού κρικητού.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο casirivimab περιέχει 11,1 mg πολυσορβικού 80.

Κάθε φιαλίδιο imdevimab περιέχει 11,1 mg πολυσορβικού 80.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ένεση/έγχυση.

Διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο διάλυμα με pH περίπου 6,0 και οσμωτικότητα κυμαινόμενη από 279 έως 418 mmol/kg για το casirivimab και από 283 έως 425 mmol/kg για το imdevimab.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ronapreve ενδείκνυται για:

- Τη θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω και βάρους τουλάχιστον 10 kg, οι οποίοι δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο και οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή COVID-19.
- Τη θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg και λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο και οι οποίοι έχουν αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης αντισωμάτων για SARS-CoV-2.
- Την πρόληψη της COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω και βάρους τουλάχιστον 40 kg.

Το Ronapreve θα πρέπει να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις επίσημες συστάσεις, όπου είναι διαθέσιμες, και με βάση τις πληροφορίες σχετικά με τη δραστηριότητα του casirivimab και του imdevimab έναντι των ιικών παραλλαγών που κυκλοφορούν επί του παρόντος (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χορήγηση θα πρέπει να διενεργείται υπό συνθήκες στις οποίες είναι εφικτή η αντιμετώπιση βαριάς μορφής αντιδράσεων υπερευαισθησίας, όπως η αναφυλαξία. Τα άτομα θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά από τη χορήγηση σύμφωνα με την τοπική ιατρική πρακτική.

Δοσολογία

Το Ronapreve μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως ή υποδορίως ανάλογα με την ηλικία και το σωματικό βάρος του ασθενούς, καθώς και ανάλογα με την προβλεπόμενη χρήση (δηλ. θεραπεία ή πρόληψη της COVID-19).

Θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω που ζυγίζουν τουλάχιστον 10 kg, οι οποίοι δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο

Οι συνιστώμενες δοσολογίες παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Για αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με casirivimab και imdevimab θα πρέπει να αρχίζει εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων της COVID-19..

Πίνακας 1: Συνιστώμενες δοσολογίες του casirivimab και του imdevimab για τη θεραπεία ενηλίκων, εφήβων και παιδιών ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο

Σωματικό βάρος ασθενούς	Δόση αντισωμάτων	Μέγεθος προγεμισμένου ασκοῦ έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/ml (5%)	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο και να αραιωθεί περαιτέρω πριν τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6)	Συνολικός όγκος ανά εφάπαξ δόση	Διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης
10 kg έως κάτω των 20 kg	155 mg casirivimab 155 mg imdevimab.	50 mL, 100 mL, 150 mL	1,3 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων casirivimab των 1.332 mg 1,3 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων imdevimab των 1.332 mg	2,6 mL	2 ώρες
20 kg έως κάτω των 40 kg	270 mg casirivimab 270 mg imdevimab.	50 mL, 100 mL, 150 mL, 250 mL	Συνολικά 2,3 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων casirivimab των 1.332 mg Συνολικά 2,3 mL από ένα φιαλίδιο	4,6 mL	2 ώρες

Σωματικό βάρος ασθενούς	Δόση αντισωμάτων	Μέγεθος προγεμισμένου ασκοῦ έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/ml (5%)	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο και να αραιωθεί περαιτέρω πριν τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6)	Συνολικός όγκος ανά εφάπαξ δόση	Διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης
			πολλαπλών δόσεων imdevimab των 1.332 mg		
Τουλάχιστον 40 kg	600 mg casirivimab 600 mg imdevimab.	50 mL, 100 mL, 150 mL, 250 mL	5 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων casirivimab των 1.332 mg 5 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων imdevimab των 1.332 mg	10 mL	20 ή 30 λεπτά ανάλογα με τον όγκο έγχυσης, βλ. παράγραφο 6.6

Σε παιδιά ηλικίας από 2 ετών έως 11 ετών και σε όλους τους ασθενείς με βάρος κάτω των 40 kg, το casirivimab και το imdevimab χορηγούνται μαζί ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση μόνο μέσω αντλίας ή βαρύτητας (βλ. Πίνακα 1).

Σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 40 kg, το casirivimab και το imdevimab χορηγούνται ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση μόνο μέσω αντλίας ή με υποδόρια ένεση (βλ. Πίνακες 1 και 4). Βλ. παράγραφο 4.4.

Θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg, οι οποίοι απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 4 000 mg casirivimab και 4 000 mg imdevimab χορηγούμενα ως μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση (βλέπε Πίνακα 2 της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του Ronapreve).

Πίνακας 2: Συνιστώμενες δοσολογίες του casirivimab και του imdevimab για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων ασθενών που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg, οι οποίοι απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο

Ένδειξη	Δόση αντισωμάτων	Μέγεθος προγεμισμένου ασκού έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/ml (5%) δεξτρόζης	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο και να αραιωθεί περαιτέρω πριν τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6)	Συνολικός όγκος ανά εφάπαξ δόση	Διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης
Θεραπεία (ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο)	4 000 mg casirivimab και 4 000 mg imdevimab	250 mL*	Συνολικά 33,3 mL από φιαλίδια πολλαπλών δόσεων casirivimab των 1.332 mg Συνολικά 33,3 mL από φιαλίδια πολλαπλών δόσεων imdevimab των 1.332 mg	66,6 mL	1 ώρα

* Αναρροφήστε και απορρίψτε 66,6 mL χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) από τον ασκό έγχυσης πριν την προσθήκη casirivimab και imdevimab

Πρόληψη της COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg.

Προφύλαξη μετά την έκθεση

Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab, χορηγούμενα ως μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση ή με υποδόρια ένεση (βλ. Πίνακες 3 και 4).

Το casirivimab με το imdevimab θα πρέπει να χορηγούνται όσο το δυνατόν συντομότερα μετά από έκθεση σε περιστατικό με COVID-19.

Προφύλαξη πριν την έκθεση

Η αρχική δόση είναι 600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab χορηγούμενα ως μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση ή με υποδόρια ένεση (βλ. Πίνακες 3 και 4). Οι επόμενες δόσεις των 300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab χορηγούμενες ως μια ενδοφλέβια έγχυση ή με υποδόρια ένεση, μπορούν να χορηγηθούν κάθε 4 εβδομάδες, έως ότου η προφύλαξη να μην είναι πλέον αναγκαία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επανάληψη της δόσης πέρα από τις 24 εβδομάδες (6 δόσεις).

Πίνακας 3: Συνιστώμενες δοσολογίες του casirivimab και του imdevimab για την πρόληψη σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg

Ένδειξη	Δόση αντισωμάτων	Μέγεθος προγεμισμένου ασκού έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/ml (5%)	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο και να αραιωθεί περαιτέρω πριν τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6)	Συνολικός όγκος ανά εφάπαξ δόση	Διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης
Προφύλαξη μετά την έκθεση (εφάπαξ δόση) Προφύλαξη πριν την έκθεση (αρχική δόση)	600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab	50 mL, 100 mL, 150 mL 250 mL	5 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων casirivimab των 1.332 mg 5 ml από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων imdevimab των 1.332 mg	10 mL	20 ή 30 λεπτά (ανάλογα με τον όγκο της αραιώσης, βλ. παράγραφο 6.6)
Προφύλαξη πριν την έκθεση (επαναληπτική δόση)	300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab	50 mL, 100 mL, 150 mL 250 mL	2,5 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων casirivimab των 1.332 mg 2,5 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων imdevimab των 1.332 mg	5 mL	20 ή 30 λεπτά (ανάλογα με τον όγκο της αραιώσης, βλ. παράγραφο 6.6)

Παράλειψη δόσης

Σε περίπτωση επαναληπτικών δόσεων για προφύλαξη πριν την έκθεση, εάν παραλειφθεί μια δόση του Ronapreve, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό. Κατόπιν, το χρονοδιάγραμμα χορήγησης θα πρέπει να προσαρμόζεται, ώστε να διατηρείται το κατάλληλο χρονικό διάστημα μεταξύ των δόσεων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του casirivimab και του imdevimab δεν έχει τεκμηριωθεί μεταξύ των ακόλουθων ομάδων, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα:

- παιδιά ηλικίας <2 ετών και βάρους <10 kg, τα οποία δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο για τη θεραπεία της νόσου COVID-19
- παιδιά ηλικίας <12 ετών και βάρους <40 kg, τα οποία λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο για τη θεραπεία της νόσου COVID-19
- παιδιά ηλικίας <12 ετών και βάρους <40 kg για την πρόληψη της νόσου COVID-19

Τρόπος χορήγησης

Το Ronapreve προορίζεται αποκλειστικά για ενδοφλέβια ή υποδόρια χρήση. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για χρήση πολλαπλών δόσεων.

Ενδοφλέβια έγχυση

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία και τη χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

Η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί, να διακοπεί προσωρινά ή να διακοπεί οριστικά εάν ο ασθενής εκδηλώσει οποιαδήποτε σημεία συμβάντων που σχετίζονται με την έγχυση ή άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Υποδόρια ένεση

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία και τη χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

Οι υποδόριες ενέσεις των casirivimab και imdevimab θα πρέπει να χορηγηθούν διαδοχικά σε διαφορετικά σημεία του σώματος (στο άνω μέρος των μηρών, στο άνω εξωτερικό μέρος των βραχιόνων ή στην κοιλιά, αποφεύγοντας την περιοχή 5 cm γύρω από τον ομφαλό και τη γραμμή της μέσης).

Πίνακας 4: Προετοιμασία των casirivimab 600 mg και imdevimab 600 mg ή casirivimab 300 mg και imdevimab 300 mg για υποδόρια ένεση

Ένδειξη	Δόση του Ronapreve	Συνολικός Όγκος για 1 Δόση	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο για την προετοιμασία 4 συρίγγων
Θεραπεία (ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω και βάρους τουλάχιστον 40 kg που δεν λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο), Προφύλαξη μετά την έκθεση (εφάπαξ δόση), Προφύλαξη πριν την έκθεση (αρχική δόση)	600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab	10 mL	2,5 mL (2x) από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων casirivimab των 1.332 mg 2,5 mL (2x) από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων imdevimab των 1.332 mg
Ένδειξη	Δόση του Ronapreve	Συνολικός Όγκος για 1 Δόση	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο για την προετοιμασία 2 συρίγγων
Προφύλαξη πριν την έκθεση – (επαναληπτική δόση)	300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab	5 mL	2,5 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων casirivimab των 1.332 mg 2,5 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων imdevimab των 1.332 mg

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ανθεκτικότητα στα αντικά φάρμακα

Το casirivimab και το imdevimab αναπτύχθηκαν για να είναι αποτελεσματικά έναντι του SARS-CoV-2 πριν από την εμφάνιση των παραλλαγών του όμικρον. Λόγω της μείωσης της *in vitro* εξουδετερωτικής δράσης, το casirivimab και το imdevimab δεν αναμένονται να παρέχουν προστασία έναντι της λοίμωξης από ικές παραλλαγές που εμφανίζουν μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη ακίδα που είναι χαρακτηριστική των παραλλαγών όμικρον (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι αποφάσεις σχετικά με τη χρήση του Ronapreve για θεραπεία ή προφύλαξη θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη όσα είναι γνωστά για τα χαρακτηριστικά των κυκλοφορούντων ιών SARS-CoV-2, συμπεριλαμβανομένων των τοπικών ή γεωγραφικών διαφορών και τις διαθέσιμες πληροφορίες για τα πρότυπα ευαισθησίας στο Ronapreve. Βλέπε παράγραφο 5.1.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Ronapreve για προφύλαξη θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα εμφάνισης λοιμώξεων εκ διαφυγής. Αν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα της COVID-19 (τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, πονόλαιμο, βήχα, εξάντληση και νέα απώλεια της γεύσης ή της όσφρησης, ενώ τα πιο σοβαρά συμπτώματα περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια, απώλεια ομιλίας ή κινητικότητας ή σύγχυση και θωρακικό άλγος), συμβουλευστε τα άτομα να αναζητήσουν αμέσως ιατρική βοήθεια.

Υποδόρια χορήγηση για θεραπεία της COVID-19

Η κλινική αποτελεσματικότητα του Ronapreve όταν χορηγείται με την υποδόρια οδό για τη θεραπεία της COVID-19 δεν έχει αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 5.1). Η φαρμακοκινητική του casirivimab και του imdevimab τις πρώτες 48 ώρες μετά την υποδόρια χορήγηση 600 mg κάθε μονοκλωνικού αντισώματος υποδηλώνει χαμηλότερες εκθέσεις στον ορό σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση της ίδιας δόσης. Δεν είναι γνωστό εάν οι διαφορές στην αρχική συστηματική έκθεση οδηγούν σε διαφορές στην κλινική αποτελεσματικότητα. Συνιστάται η χρήση της υποδόριας οδού χορήγησης μόνο εάν η ενδοφλέβια χορήγηση δεν είναι εφικτή και μπορεί να οδηγήσει σε καθυστέρηση της θεραπείας.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας έχουν αναφερθεί με τη χορήγηση των casirivimab και imdevimab (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθούν σημεία ή συμπτώματα μιας κλινικά σημαντικής αντίδρασης υπερευαισθησίας ή αναφυλαξίας, διακόψτε άμεσα τη χορήγηση και ξεκινήστε κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή ή/και υποστηρικτική φροντίδα.

Περιπτώσεις ακούσιων μυικών σπασμών στο πλαίσιο συγκοπής έχουν παρατηρηθεί μετά από ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ακούσιοι μυικοί σπασμοί στο πλαίσιο συγκοπής πρέπει να διαφοροποιούνται από τις επιληπτικές κρίσεις και να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Με την ενδοφλέβια χορήγηση των casirivimab και imdevimab έχουν παρατηρηθεί σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs).

Οι IRRs που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν κυρίως μέτριες σε βαρύτητα και παρατηρήθηκαν τυπικά κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών από την έγχυση. Τα σημεία και συμπτώματα αυτών των αντιδράσεων που αναφέρθηκαν συχνά περιελάμβαναν ναυτία, ρίγη, ζάλη (ή συγκοπή), εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός, ταχύπνοια και έξαψη. Ωστόσο, οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις μπορεί να εκδηλωθούν ως βαριάς μορφής ή απειλητικά για τη ζωή συμβάντα και μπορεί να περιλαμβάνουν άλλα σημεία και συμπτώματα.

Εάν εκδηλωθεί μια IRR, η έγχυση μπορεί να διακοπεί προσωρινά, να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί οριστικά.

Πολυσορβικό

Αυτό το φάρμακο περιέχει 11,1 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 1.332 mg / 11,1 mL casirivimab και των 1.332 mg / 11,1 mL imdevimab που ισοδυναμούν με 1 mg / mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι γνωστές αλλεργίες του ασθενούς.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων. Το casirivimab και το imdevimab είναι μονοκλωνικά αντισώματα, τα οποία δεν απεκκρίνονται από τους νεφρούς και δεν μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Κατά συνέπεια, δεν είναι πιθανές οι

αλληλεπιδράσεις με συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τους νεφρούς ή που αποτελούν υποστρώματα, επαγωγείς ή αναστολείς των ενζύμων του κυτοχρώματος P450.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Διατίθενται περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του casirivimab και του imdevimab σε έγκυες γυναίκες. Δεδομένα από έγκυες γυναίκες που εκτέθηκαν στα casirivimab και imdevimab από τις κλινικές μελέτες, από κοόρτη βασισμένη σε μητρώο και από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία, συμπεριλαμβανομένων συνολικά 364 εκτεθειμένων εγκύων γυναικών, δεν εντόπισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση των casirivimab και imdevimab στην εγκυμοσύνη ή στην υγεία του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Μελέτες σε ζώα ως προς την αναπαραγωγική τοξικότητα δεν έχουν διεξαχθεί. Είναι γνωστό ότι τα ανθρώπινα αντισώματα ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) διαπερνούν τον πλακούντα. Δεν είναι γνωστό εάν η πιθανή μεταφορά του casirivimab και του imdevimab επιφέρει θεραπευτικό όφελος ή ενέχει κινδύνους για το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Ωστόσο, καθώς το casirivimab και το imdevimab στοχεύουν άμεσα την πρωτεΐνη ακίδα του SARS-CoV-2 και λόγω της έλλειψης διασταυρούμενης αντιδραστικότητας με αναπαραγωγικούς ή εμβρυϊκούς ιστούς στις μελέτες διασταυρούμενης αντιδραστικότητας ιστών, δεν αναμένονται αρνητικές επιπτώσεις στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Το Ronapreve θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εφόσον το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για τη μητέρα και το έμβρυο, λαμβάνοντας υπόψη όλους τους σχετιζόμενους παράγοντες υγείας. Εάν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το φάρμακο αυτό, θα πρέπει να ενημερωθεί ότι δεν είναι γνωστός ο πιθανός κίνδυνος για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το casirivimab και το imdevimab απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, αλλά η μητρική IgG είναι γνωστό ότι μεταφέρεται στο γάλα κατά τις πρώτες ημέρες μετά τη γέννηση. Καθώς το casirivimab και το imdevimab στοχεύουν άμεσα την πρωτεΐνη ακίδα του SARS-CoV-2 και λόγω της χαμηλής συστηματικής απορρόφησης μετά την από του στόματος λήψης αντισωμάτων, η χορήγηση του Ronapreve κατά τη διάρκεια του θηλασμού μπορεί να ληφθεί υπόψη, όταν ενδείκνυται κλινικά.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Ronapreve δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Συνολικά, 8.796 συμμετέχοντες (6.373 μέσω ενδοφλέβιας χορήγησης και 2.423 μέσω υποδόριας χορήγησης) έχουν λάβει θεραπεία με casirivimab και imdevimab σε κλινικές δοκιμές.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου είναι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, οι οποίες περιλαμβάνουν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) και αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (ISRs).

Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στον Πίνακα 5 παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 5: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών που εντοπίστηκαν σε κλινικές δοκιμές και στο πλαίσιο μετά την κυκλοφορία, σε μορφή πίνακα:

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία Συχνότητας
Ενδοφλέβια χορήγηση		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλαξία	Σπάνιες
	Υπερευαισθησία	Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη* Ακούσιοι μυικοί σπασμοί στο πλαίσιο συγκοπής	Όχι συχνές Όχι γνωστή
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη*	Όχι συχνές
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου	Ταχύπνοια*	Όχι συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία*	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού	Κνησμός*	Όχι συχνές
	Εξάνθημα*	Όχι συχνές
	Κνίδωση*	Σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Ρίγη*	Όχι συχνές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις	Όχι συχνές
Υποδόρια χορήγηση		
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Λεμφαδενοπάθεια	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού	Κνησμός ^{1*}	Σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ¹	Συχνές

¹ Οι ISRs περιλαμβάνουν το ερύθημα, τον κνησμό, την εκχύμωση, το οίδημα, το άλγος, την ευαισθησία, την κνίδωση και τους ακούσιους μυικούς σπασμούς στο πλαίσιο συγκοπής

* Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα συμπτώματα των IRRs και ISRs έχουν αναφερθεί ως ξεχωριστές ADRs

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ενδοφλέβια χορήγηση

Στη μελέτη COV- 2067, 98 έφηβοι ηλικίας ≥ 12 και < 18 ετών και 102 παιδιά ηλικίας ≥ 2 και < 12 ετών έλαβαν θεραπεία με casirivimab και imdevimab. Στη μελέτη RECOVERY, 4 έφηβοι ηλικίας ≥ 12 και < 18 ετών έλαβαν θεραπεία με casirivimab και imdevimab. Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε σε αυτές τις μελέτες ήταν παρόμοιο με αυτό στους ενήλικες ασθενείς.

Υποδότη χορήγηση

Στη μελέτη COV-2069, 66 έφηβοι ηλικίας ≥ 12 και < 18 ετών έλαβαν θεραπεία με casirivimab και imdevimab. Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό των ενήλικων ασθενών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές δοκιμές έχουν χορηγηθεί δόσεις έως 4.000 mg από καθένα από το casirivimab και το imdevimab. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα πέρα από αυτή τη δόση.

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με casirivimab και imdevimab. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας θα πρέπει να αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άνοσοι οροί και ανοσοσφαιρίνες, αντιϊκά μονοκλωνικά αντισώματα. Κωδικός ATC: J06BD07

Μηχανισμός δράσης

Το casirivimab (IgG1κ) και το imdevimab (IgG1λ) είναι δύο ανασυνδυασμένα ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα τα οποία δε φέρουν τροποποίηση στις περιοχές Fc. Το casirivimab και το imdevimab δεσμεύονται σε μη επικαλυπτόμενους επιτόπους της περιοχής δέσμευσης υποδοχέα (receptor binding domain, RBD) της πρωτεΐνης ακίδας του SARS-CoV-2. Αυτό εμποδίζει την πρόσδεση του RBD στον ανθρώπινο υποδοχέα ACE2, εμποδίζοντας έτσι την είσοδο του ιού στα κύτταρα.

In-vitro αντιϊκή δραστηριότητα

Σε μια δοκιμασία εξουδετέρωσης του ιού SARS-CoV-2 σε κύτταρα Vero E6, το casirivimab, το imdevimab και το casirivimab και imdevimab σε συνδυασμό, εξουδετέρωσαν τον SARS-CoV-2 (στέλεχος USA-WA1/2020), με τιμές EC₅₀ 37,4 pM (0,006 μg/mL), 42,1 pM (0,006 μg/mL) και 31,0 pM (0,005 μg/mL), αντίστοιχα.

Αντοχή

Υπάρχει ένας πιθανός κίνδυνος αποτυχίας της θεραπείας, λόγω της ανάπτυξης παραλλαγών του ιού που είναι ανθεκτικές στο casirivimab και imdevimab όταν χορηγούνται σε συνδυασμό.

Η εξουδετερωτική δραστηριότητα του casirivimab, του imdevimab και casirivimab και imdevimab σε συνδυασμό, αξιολογήθηκε έναντι παραλλαγών της πρωτεΐνης S, περιλαμβανομένων γνωστών Παραλλαγών Ανησυχίας/Ενδιαφέροντος, παραλλαγών που εντοπίστηκαν σε in vitro μελέτες διαφυγής και παραλλαγών από δημόσια διαθέσιμα δεδομένα γονιδιώματος του SARS-CoV-2 που ελήφθησαν από την Παγκόσμια Πρωτοβουλία για την Κοινοποίηση Όλων των Δεδομένων της Γρίπης (Global

Initiative on Sharing All Influenza Data, GISAID). Η εξουδετερωτική δραστηριότητα του casirivimab και του imdevimab έναντι των Παραλλαγών Ανησυχίας/Ενδιαφέροντος αναφέρονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Δεδομένα εξουδετέρωσης ψευδοτυποποιημένων σωματιδίων που προσομοιάζουν με ιό για την πλήρη αλληλουχία ή τις βασικές παραλλαγές υποκατάστασης της πρωτεΐνης S του SARS-CoV-2 από παραλλαγές ανησυχίας/ενδιαφέροντος* με το casirivimab και το imdevimab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό

Σειρά με υποκαταστάσεις πρωτεΐνης ακίδας	Βασικές υποκαταστάσεις που εξετάστηκαν	Μειωμένη ευαισθησία στο casirivimab και το imdevimab σε συνδυασμό	Μειωμένη ευαισθησία στο casirivimab ως μονοθεραπεία	Μειωμένη ευαισθησία στο imdevimab ως μονοθεραπεία
B.1.1.7 (Αλφα)	Πλήρης πρωτεΐνη S ^α	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε
B.1.351 (/Βήτα)	Πλήρης πρωτεΐνη S ^β	καμία αλλαγή ^ε	45-πλάσια	καμία αλλαγή ^ε
P.1 (/Γάμμα)	Πλήρης πρωτεΐνη S ^γ	καμία αλλαγή ^ε	418 -πλάσια	καμία αλλαγή ^ε
B.1.617.2 (Δέλτα)	Πλήρης πρωτεΐνη S ^η	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε
B.1.617.2/ AY.3 (Δέλτα)	L452R + T478K	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε
AY.1/AY.2 (Δέλτα [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^δ	καμία αλλαγή ^ε	9-πλάσια	καμία αλλαγή ^ε
AY 4.2 (Δέλτα)	Y145H+A222V+L452R + T478K	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε
B.1.427/B.1.429 (Εψιλον)	L452R	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε
B.1.526 (Γιώτα) ^ε	E484K	καμία αλλαγή ^ε	25 -πλάσια	καμία αλλαγή ^ε
B.1.617.1/B.1.617.3 (Κάππα)	L452R+E484Q	καμία αλλαγή ^ε	7 -πλάσια	καμία αλλαγή ^ε
B.1.621/B.1.621.1 (Μι)	R346K, E484K, N501Y	καμία αλλαγή ^ε	23 -πλάσια	καμία αλλαγή ^ε
C.37 (Λάμδα)	L452Q+F490S	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε	καμία αλλαγή ^ε
B.1.1.529/BA.1 (Όμικρον)	Πλήρης πρωτεΐνη S ^θ	>1.013-πλάσια	>1.732-πλάσια	>754-πλάσια
BA.1.1 (Όμικρον)	Πλήρης πρωτεΐνη S ^ι	>1.461-πλάσια	>1.336-πλάσια	>1.109 -πλάσια
BA.2 (Όμικρον) ^ι	Πλήρης πρωτεΐνη S ^{ια}	325-πλάσια	>1.369-πλάσια	264-πλάσια
BA.2.12.1 (Όμικρον) ^ι	Πλήρης πρωτεΐνη S ^{ιβ}	275-πλάσια	>702-πλάσια	138-πλάσια
BA.2.75 (Όμικρον) ^ι	Πλήρης πρωτεΐνη S ^{ιγ}	881-πλάσια	289-πλάσια	>1.148-πλάσια
BA.3 (Όμικρον)	Πλήρης πρωτεΐνη S ^{ιδ}	>1.457-πλάσια	>1.259-πλάσια	>900-πλάσια
BA.4/BA.5 (Όμικρον) ^ι	Πλήρης πρωτεΐνη S ^{ιε}	201-πλάσια	>653-πλάσια	54-πλάσια
BA.4.6 (Όμικρον) ^ι	Πλήρης πρωτεΐνη S ^{ις}	>1.611-πλάσια	>687-πλάσια	>1.148-πλάσια
BQ.1 (Όμικρον) ^ι	Πλήρης πρωτεΐνη S ^{ιη}	>1.913-πλάσια	>1.329-πλάσια	>1.615-πλάσια
BQ.1.1 (Όμικρον) ^ι	Πλήρης πρωτεΐνη S ^{ιθ}	>1.368-πλάσια	>1.171-πλάσια	>1.377-πλάσια
XBB (Όμικρον) ^ι	Πλήρης πρωτεΐνη S ^{ικ}	>1.368-πλάσια	>1.171-πλάσια	>1.377-πλάσια

^α Ψευδοτυποποιημένα VLP που παρουσιάζουν έκφραση ολόκληρης της παραλλαγής B.1.1.7 (Άλφα) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^β Ψευδοτυποποιημένα VLP που παρουσιάζουν έκφραση ολόκληρης της παραλλαγής B.1351 (Βήτα) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^γ Ψευδοτυποποιημένα VLP που παρουσιάζουν έκφραση ολόκληρης της παραλλαγής P.1 (Γάμμα) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^δ Για το AY.1: Ψευδοτυποποιημένα VLP που παρουσιάζουν έκφραση ολόκληρης της παραλλαγής πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^ε Καμία αλλαγή: Μείωση της ευαισθησίας κατά ≤ 5 φορές.

^ς Δεν φέρουν όλα τα απομονωμένα στελέχη της σειράς Γιώτα την υποκατάσταση E484K (έως τον Φεβρουάριο 2021).

^η Εξετάστηκε ψευδοτυποποιημένο VLP που εξέφραζε ολόκληρη την παραλλαγή B.1.617.2 (Δέλτα) της πρωτεΐνης ακίδας. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα αγρίου τύπου βρίσκονται στην παραλλαγή: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N

^θ Ψευδοτυποποιημένα VLP που παρουσιάζουν έκφραση ολόκληρης της παραλλαγής B.1.1.529/BA (Ομικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: 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.

^ι Ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή B.1.1 (Ομικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη-ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, R346K, 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

^{ια} Οι τιμές που παρουσιάζονται αντιπροσωπεύουν τον γεωμετρικό μέσο από τουλάχιστον 3 επαναληπτικές δοκιμασίες

^{ιβ} Ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή BA.2 (Ομικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη-ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: T19I, del24-26, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^{ιγ} Ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή BA.2.12.1 (Ομικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη-ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452Q, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, S704L, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^{ιδ} Ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή BA.2.75 (Ομικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, K147E, W152R, F157L, I210V, V213G, G257S, G339H, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^{ιε} Ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή BA.3 (Ομικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: A67V, H69del, V70del, T95I, G142D, V143del, Y144del, Y145del, N211del, L212I, G339D, S371F, S373P, S375F, D405N, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^{ις} Ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή BA.4/BA.5 (Ομικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι παραλλαγές BA.4 και BA.5 έχουν πανομοιότυπες αλληλουχίες πρωτεΐνης S. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^{ιζ} Ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή BA.4.6 (Ομικρον) πρωτεΐνης-ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^{ιθ} Ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή BQ.1 (Ομικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη-ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^κ Ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή BQ.1.1 (Ομικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη-ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^{κα} Ψευδοτυποποιημένο VLP με ολόκληρη την παραλλαγή XBB (Ομικρον) πρωτεΐνης ακίδας που εξετάστηκε. Οι ακόλουθες αλλαγές από την πρωτεΐνη-ακίδα φυσικού τύπου (wild-type) βρίσκονται στην παραλλαγή: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, V83A, G142D, Y144-, H146Q, Q183E, V213E, G339H, R346T, L368I, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, V445P, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, F486S, F490S, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

*Παραλλαγές ανησυχίας/ενδιαφέροντος, όπως ορίζονται από το Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (Center for Disease Control, CDC, 2021) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Ανατρέξτε στον Πίνακα 7 για τον ολοκληρωμένο κατάλογο των αυθεντικών Παραλλαγών Ανησυχίας/Ενδιαφέροντος του SARS-CoV-2 που αξιολογήθηκαν ως προς την ευαισθησία στο casirivimab και το imdevimab ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό.

Πίνακας 7: Δεδομένα εξουδετέρωσης για αυθεντικές παραλλαγές ανησυχίας/ενδιαφέροντος του SARS-CoV-2 με casirivimab και imdevimab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό

Σειρά με υποκατάσταση πρωτεΐνης ακίδας	Μειωμένη ευαισθησία στο casirivimab και το imdevimab σε συνδυασμό	Μειωμένη ευαισθησία στο casirivimab ως μονοθεραπεία	Μειωμένη ευαισθησία στο imdevimab ως μονοθεραπεία
B.1.1.7 (άλφα)	καμία αλλαγή ^a	καμία αλλαγή ^a	καμία αλλαγή ^a
B.1.351 (βήτα)	καμία αλλαγή ^a	5-πλάσια	καμία αλλαγή ^a
P.1 (Γάμμα)	καμία αλλαγή ^a	>371-πλάσια	καμία αλλαγή ^a
AY.1 (Δέλτα)	καμία αλλαγή ^a	καμία αλλαγή ^a	καμία αλλαγή ^a
B.1.617.1 (Κάππα)	καμία αλλαγή ^a	6-πλάσια	καμία αλλαγή ^a
B.1.617.2 (Δέλτα)	καμία αλλαγή ^a	καμία αλλαγή ^a	καμία αλλαγή ^a
C.37 (Λάμδα)	καμία αλλαγή ^a	καμία αλλαγή ^a	καμία αλλαγή ^a
B.1.621 (Μι)	καμία αλλαγή ^a	καμία αλλαγή ^a	καμία αλλαγή ^a
BA.2 (Ομικρον)	513-πλάσια	>531-πλάσια	1028-πλάσια
BA.2.12.1 (Ομικρον)	239-πλάσια	>531-πλάσια	1081-πλάσια
BA.4 (Ομικρον)	617-πλάσια	>1191-πλάσια	473-πλάσια

^a Καμία αλλαγή: Μείωση της ευαισθησίας κατά ≤ 5 φορές.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Θεραπεία της COVID-19

COV-2067 - Κοόρτη ενηλίκων (≥ 18 ετών)

Η COV-2067, ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, για την αξιολόγηση των casirivimab και imdevimab στη θεραπεία ατόμων με COVID-19 [συμπτωματικοί με SARS-CoV-2 που ανιχνεύεται με ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφής (RT-qPCR)], οι οποίοι δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο και διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο.

Στη Φάση 3 της Ομάδας 1 αυτής της δοκιμής, οι συμμετέχοντες, που δεν είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί έναντι του SARS-CoV-2, τυχαιοποιήθηκαν εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων, ώστε να λάβουν μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση 600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab (n = 1.347), 1.200 mg casirivimab και 1.200 mg imdevimab (n = 2.036) ή εικονικό φάρμακο (n = 2.009).

Οι συμμετέχοντες στη Φάση 3 της Ομάδας 1 είχαν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου, που αναφερόταν στο πρωτόκολλο για εκδήλωση βαριάς COVID-19 (αυτοί περιελάμβαναν ηλικία > 50 ετών, παχυσαρκία που ορίστηκε ως ΔΜΣ ≥ 30 kg/m², καρδιαγγειακή νόσο συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, χρόνια πνευμονοπάθεια συμπεριλαμβανομένου του άσθματος, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2, χρόνια νεφρική νόσο συμπεριλαμβανομένων εκείνων που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, χρόνια ηπατική νόσο, εγκυμοσύνη και ανοσοκατεσταλμένους).

Η διάμεση ηλικία ήταν τα 50 έτη (με το 13,1% των ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω) και το 51,4% των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες. Τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της

νόσου ήταν καλά ισορροπημένα στις ομάδες θεραπείας casirivimab και imdevimab και εικονικού φαρμάκου.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των συμμετεχόντων με ≥ 1 νοσηλεία σχετιζόμενη με την COVID-19 ή θάνατο από οποιαδήποτε αιτία μέχρι την Ημέρα 29.

Πίνακας 8: Σύνοψη των αποτελεσμάτων του πρωταρχικού καταληκτικού σημείου της Φάσης 3 από τη μελέτη COV-2067

	1.200 mg ΕΦ	Εικονικό φάρμακο	2.400 mg ΕΦ	Εικονικό φάρμακο
	n = 1.192	n = 1.193	n = 1.812	n = 1.790
Ασθενείς στην mFAS με ≥ 1 νοσηλεία που σχετίζονταν με την COVID-19 ή θάνατο έως την ημέρα 29				
Μείωση του κινδύνου	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Αριθμός ασθενών με συμβάντα	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: η τροποποιημένη ομάδα πλήρους ανάλυσης περιελάμβανε τα άτομα με θετικό αποτέλεσμα SARS-CoV-2 RT-qPCR από ρινοφαρυγγικό επίχρισμα (NP) σε τυχαιοποίηση και με τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για σοβαρή COVID-19.

Ο διάμεσος χρόνος έως την αποδρομή των συμπτωμάτων, όπως καταγράφονταν στο καθημερινό ημερολόγιο συμπτωμάτων που ήταν ειδικό για τη δοκιμή, μειώθηκε από 13 ημέρες με το εικονικό φάρμακο σε 10 ημέρες με τις δόσεις και των δυο casirivimab και imdevimab (p<0,0001).

COV- 2067 - Παιδιατρική κοόρτη (ηλικίας < 18 ετών)

Στην κοόρτη 2 αυτής της δοκιμής, 206 συμμετέχοντες ηλικίας κάτω των 18 ετών με τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για σοβαρή COVID-19 τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση casirivimab και imdevimab σε δόση 1.200 mg (ή ισοδύναμη δόση σωματικού βάρους, n=129), casirivimab και imdevimab σε δόση 2.400 mg (ή ισοδύναμη δόση σωματικού βάρους, n=75) ή εικονικού φαρμάκου (n=2). Μετά την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση σε ενήλικες ασθενείς, το σκέλος του εικονικού φαρμάκου αφαιρέθηκε.

Η διάμεση ηλικία ήταν 11 έτη (με το 50% των συμμετεχόντων να είναι ηλικίας κάτω των 12 ετών).

Τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν περιγραφικά και αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα για SARS-CoV-2 μέσω RT-qPCR από ρινοφαρυγγικό (ΡΦ) επίχρισμα κατά την τυχαιοποίηση. Δεν υπήρξαν θάνατοι ή νοσηλείες λόγω COVID-19 στην παιδιατρική ομάδα.

RECOVERY

Η RECOVERY είναι μια εν εξελίξει, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη πλατφόρμας, η οποία αξιολογεί την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια πιθανών θεραπειών σε νοσηλευόμενα άτομα με COVID-19. Στη RECOVERY εντάχθηκαν νοσηλευόμενα άτομα σε μη λήψη οξυγόνου, σε οξυγονοθεραπεία χαμηλής ή υψηλής ροής, σε μη επεμβατικό ή επεμβατικό αερισμό και σε ECMO. Σε αυτή τη δοκιμή, 9.785 άτομα στο Ηνωμένο Βασίλειο (HB) τυχαιοποιήθηκαν σε εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση 4.000 mg casirivimab και 4.000 mg imdevimab συν τη συνήθη περίθαλψη (n=4.839) ή τη συνήθη τυπική περίθαλψη μόνο (n=4.946, εφεξής αναφερόμενη ως συνήθης περίθαλψη μόνο). Τα άτομα θα μπορούσαν να λάβουν μεταξύ 0 έως 4 θεραπείες επιπλέον του συνηθισμένου πρότυπου περίθαλψης.

Τα άτομα είχαν κλινικά ύποπτη ή εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λοίμωξη από SARS-CoV-2 και εντάχθηκαν ανεξάρτητα από την απαιτούμενη αναπνευστική υποστήριξη. Τα αποτελέσματα της ορολογικής δοκιμής κατά την έναρξη χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό των πληθυσμών ανάλυσης.

Κατά την έναρξη, η μέση ηλικία ήταν 62 έτη (με το 30% των ατόμων να είναι ηλικίας 70 ετών και άνω, συμπεριλήφθηκαν 11 έφηβοι ηλικίας ≥ 12 και < 18 ετών) και το 63% των ατόμων ήταν άνδρες. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν καλά ισορροπημένα σε όλες τις ομάδες θεραπείας των casirivimab και imdevimab και της συνήθους περίθαλψης μόνο. Τα άτομα εντάχθηκαν στη μελέτη όταν η παραλλαγή B.1.1.7 (άλφα) ήταν η κυρίαρχη παραλλαγή στο HB. Η αναπνευστική υποστήριξη που έλαβαν τα άτομα περιελάμβανε 7% χωρίς συμπληρωματικό οξυγόνο, 61% σε απλό οξυγόνο, 26% σε μη επεμβατικό αερισμό και 6% σε επεμβατικό αερισμό (συμπεριλαμβανομένων 17 ατόμων σε ECMO). Σε άτομα που ήταν οροαρνητικά κατά την έναρξη, το 10% δεν λάμβανε συμπληρωματικό οξυγόνο κατά την έναρξη, το 66% λάμβανε απλό οξυγόνο, το 21% ήταν σε μη επεμβατικό αερισμό και το 2% ήταν σε επεμβατικό αερισμό (συμπεριλαμβανομένου ενός ατόμου σε ECMO). Περίπου το 94% όλων των τυχαιοποιημένων ατόμων έλαβαν κορτικοστεροειδή ως μέρος της βασικής τυπικής περίθαλψης.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η θνησιμότητα από κάθε αιτία στις 28 ημέρες σε όλα τα τυχαιοποιημένα άτομα που ήταν οροαρνητικά κατά την έναρξη. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: Σύνοψη των αποτελεσμάτων των κύριων καταληκτικών σημείων από τη μελέτη RECOVERY

	4.000 mg casirivimab και 4.000 mg imdevimab (ενδοφλεβίως) συν τη συνήθη περίθαλψη	Συνήθης περίθαλψη μόνο
	n=1.633	n=1.520
Θνησιμότητα από κάθε αιτία στις 28 ημέρες σε οροαρνητικά άτομα		
Αριθμός ατόμων με θνησιμότητα από κάθε αιτία (%)	396 (24%)	452 (30%)
Αναλογία Ποσοστού (95% CI)	0,79 (0,69, – 0,91) (p=0,0009)	

Σε οροθετικά άτομα, η θνησιμότητα 28 ημερών από κάθε αιτία ήταν 16% (410/2.636) στο σκέλος casirivimab+imdevimab και 15% (384/2.636) στο σκέλος της συνήθους περίθαλψης μόνο (αναλογία ποσοστού 1,09 [95% CI: 0,94 , 1,25]).

Σε οροαρνητικά άτομα ηλικίας ≥ 80 ετών, η θνησιμότητα 28 ημερών από κάθε αιτία ήταν 54,5% (126/231) και 57,5% (134/233) στα σκέλη casirivimab+imdevimab και συνήθους περίθαλψης μόνο, αντίστοιχα (αναλογία ποσοστού 0,97 [95% CI: 0,76, 1,25]).

Ο στατιστικός έλεγχος του δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου πραγματοποιήθηκε εκτός ιεραρχίας και, επομένως, θεωρείται περιγραφικός.

Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο του εξιτηρίου εν ζωή από το νοσοκομείο εντός 28 ημερών ήταν πιο συχνό στον ολικό τυχαιοποιημένο οροαρνητικό πληθυσμό που έλαβε θεραπεία με casirivimab και imdevimab σε σύγκριση με τη συνήθη περίθαλψη μόνο (64% έναντι 58%, αναλογία ποσοστού 1,19 [95% CI: 1,09, 1,31]), με 4 ημέρες μικρότερη διάμεση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (13 ημέρες έναντι 17 ημερών).

Μεταξύ του ολικού τυχαιοποιημένου οροαρνητικού πληθυσμού που δεν βρισκόταν σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό κατά την έναρξη, η θεραπεία με casirivimab και imdevimab συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο εξέλιξης στο σύνθετο καταληκτικό σημείο του επεμβατικού μηχανικού αερισμού ή θανάτου (31% έναντι 37%, αναλογία κινδύνου 0,83 [95 % CI: 0,75, 0,92]).

COV-2066

Η COV-2066 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή που αξιολόγησε τα casirivimab και imdevimab στη θεραπεία νοσηλευόμενων ατόμων με COVID-19 σε συσκευές χαμηλής ροής οξυγόνου (π.χ. με μάσκα προσώπου ή ρινική κάνουλα) ή χωρίς συμπληρωματικό οξυγόνο. Σε αυτή τη δοκιμή φάσης 2/3, 1.197 άτομα είχαν θετικό αποτέλεσμα σε εξέταση SARS CoV 2 RT-qPCR κατά την έναρξη και τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 σε εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση των 1.200 mg casirivimab και 1.200 mg imdevimab (n=406), 4.000 mg casirivimab και 4.000 mg imdevimab (n=398) ή εικονικού φαρμάκου (n=393), με όλα τα άτομα να λαμβάνουν casirivimab και imdevimab ή εικονικό φάρμακο επιπλέον της συνήθους πρότυπης περίθαλψης για την COVID-19. Το συνολικό μέγεθος του δείγματος ήταν μικρότερο από το αναμενόμενο λόγω του πρόωγου τερματισμού της μελέτης μετά από αρκετούς μήνες χαμηλών ρυθμών ένταξης. Συνολικά, παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς χωρίς συμπληρωματικό οξυγόνο ή σε συσκευές χαμηλής ροής οξυγόνου για δόσεις casirivimab και imdevimab 2.400 mg και casirivimab και imdevimab 8.000 mg, υποδεικνύοντας μία απουσία δόσοεξαρτώμενης επίδρασης σε αυτόν τον πληθυσμό. Αυτές οι ομάδες δόσης συνδυάστηκαν όταν συγκρίθηκαν με την ομάδα εικονικού φαρμάκου για την ανάλυση αποτελεσματικότητας.

Κατά την έναρξη, η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη (με το 44% των ατόμων ηλικίας 65 ετών ή άνω) και το 54% των ατόμων ήταν άνδρες, το 43% των ατόμων ήταν οροαρνητικοί, το 48% ήταν οροθετικοί και το 9% είχαν άγνωστη ορολογική κατάσταση. Η αναπνευστική υποστήριξη που έλαβαν τα άτομα κατά την έναρξη περιελάμβανε 44% χωρίς συμπληρωματικό οξυγόνο και 56% σε συσκευές οξυγόνου χαμηλής ροής. Πριν την τυχαιοποίηση, περίπου το 33% των ατόμων έλαβε remdesivir και το 50% έλαβε συστηματικά κορτικοστεροειδή ως μέρος της βασικής συνήθους περίθαλψης. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν καλά ισορροπημένα στις ομάδες θεραπείας με casirivimab και imdevimab και εικονικό φάρμακο.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ιολογικής αποτελεσματικότητας ήταν η ημερήσια μεταβολή του χρονικά σταθμισμένου μέσου όρου (TWA) από την τιμή του ιικού φορτίου κατά την έναρξη ($\log_{10}$ αντίγραφα/mL) έως την ημέρα 7, που μετρήθηκε με RT-qPCR σε δείγματα ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος, σε άτομα που ήταν οροαρνητικά και είχαν θετικό αποτέλεσμα για SARS-CoV-2 με RT-qPCR κατά την έναρξη. Η θεραπεία με casirivimab και imdevimab για την ομάδα συνδυασμένων δόσεων οδήγησε σε μία στατιστικά σημαντική μείωση του μέσου ιικού φορτίου LS ($\log_{10}$ αντίγραφα/mL) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($-0,28 \log_{10}$ αντίγραφα/mL/ημέρα για το casirivimab και το imdevimab, $p=0,0172$).

Το κύριο κλινικό καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ατόμων που πέθαναν ή υποβλήθηκαν σε μηχανικό αερισμό από εκείνους με θετικό αποτέλεσμα για SARS-CoV-2 με RT-qPCR.

Η θεραπεία με casirivimab και imdevimab για την ομάδα συνδυασμένων δόσεων οδήγησε σε μειωμένο ποσοστό ατόμων με υψηλό ιικό φορτίο που πέθαναν ή υποβλήθηκαν σε μηχανικό αερισμό από την ημέρα 6 έως την ημέρα 29, αλλά για το καταληκτικό σημείο δεν επιτεύχθηκε στατιστική σημαντικότητα (σχετική μείωση κινδύνου [RRR] 25,5% [95% CI: -16,2%, 52,2%], $p=0,2048$).

Η θεραπεία με casirivimab και imdevimab για την ομάδα συνδυασμένων δόσεων οδήγησε σε RRR 47,1% (95% CI: 10,2%, 68,8%) στο ποσοστό των οροαρνητικών ατόμων που πέθαναν ή υποβλήθηκαν σε μηχανικό αερισμό από την ημέρα 6 έως την ημέρα 29.

Σε μια post hoc ανάλυση όλων των τυχαιοποιημένων οροαρνητικών ατόμων ηλικίας ≥ 80 ετών, η θνησιμότητα από κάθε αιτία από την ημέρα 1 έως την ημέρα 29 ήταν 18,1% (19/105 άτομα) και 30,0% (18/60 άτομα) στα σκέλη casirivimab+imdevimab (συνδυασμένες δόσεις) και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα (αναλογία κινδύνου 0,60 [95% CI: 0,34, 1,06]).

Πρόληψη της COVID-19

Η COV-2069 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή που συνέκρινε 600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab, χορηγούμενα υποδόρια, έναντι

εικονικού φαρμάκου, για την πρόληψη της COVID-19 σε άτομα που ήταν ασυμπτωματικές οικιακές επαφές συμπτωματικών ατόμων που είχαν μολυνθεί με SARS-CoV-2 (κρούσματα δείκτες). Οι συμμετέχοντες δεν είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί έναντι του SARS-CoV-2.

Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν casirivimab και imdevimab ή εικονικό φάρμακο, εντός 96 ωρών από τη λήψη του θετικού δείγματος διαγνωστικής εξέτασης για SARS-CoV-2 του κρούσματος δείκτη.

Οι τυχαιοποιημένοι συμμετέχοντες με αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης RT-qPCR για τον SARS-CoV-2, κατά την έναρξη, εντάχθηκαν στην Ομάδα Α και εκείνοι με θετικό αποτέλεσμα εξέτασης RT-qPCR για τον SARS-CoV-2, εντάχθηκαν στην Ομάδα Β.

Ομάδα Α

Ο κύριος πληθυσμός ανάλυσης περιελάμβανε άτομα που είχαν αρνητική εξέταση RT-qPCR για τον SARS-CoV-2 και ήταν οροαρνητικά κατά την έναρξη. Τα άτομα που ήταν οροθετικά ή είχαν απροσδιόριστα/ελλιπή αποτελέσματα ορολογικού ελέγχου κατά την έναρξη αποκλείστηκαν από την κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας.

Στον πληθυσμό κύριας ανάλυσης κατά την έναρξη, η διάμεση ηλικία ήταν 44 ετών (το 9% των συμμετεχόντων ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης) και το 54% των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες. Τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν καλά ισορροπημένα στις ομάδες θεραπείας casirivimab και imdevimab και εικονικού φαρμάκου.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ατόμων που εκδήλωσαν συμπτωματική COVID-19, επιβεβαιωμένη με RT qPCR, έως την Ημέρα 29. Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου κατά 81% για την εκδήλωση της COVID-19 με τη θεραπεία με casirivimab και imdevimab έναντι του εικονικού φαρμάκου. Σε μια ανάλυση ευαισθησίας που περιελάμβανε όλα τα αρνητικά άτομα σε RT-qPCR κατά την έναρξη, ανεξάρτητα από την αρχική ορολογική κατάσταση, υπήρξε μια στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου κατά 82% στην ανάπτυξη της COVID-19 με θεραπεία με casirivimab και imdevimab σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 10: Κύρια ανάλυση της μελέτης COV-2069, Ομάδα Α

	Casirivimab και imdevimab (εφάπαξ δόση 1.200 mg)	Εικονικό φάρμακο
Πληθυσμός κύριας ανάλυσης: οροαρνητικοί κατά την έναρξη	n = 753	n = 752
Κίνδυνος για COVID-19		
Έως την Ημέρα 29 (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)		
Μη προσαρμοσμένη Μείωση του κινδύνου (Προσαρμοσμένη Αναλογία πιθανοτήτων, τιμή p) ¹	81% (0,17, p < 0,0001)	
Αριθμός ατόμων με συμβάντα	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹Το διάστημα εμπιστοσύνης (CI) με τιμή p βασίζεται στην αναλογία πιθανοτήτων (ομάδα casirivimab και imdevimab έναντι ομάδας εικονικού φαρμάκου) χρησιμοποιώντας μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις της ομάδας θεραπείας, ηλικιακής ομάδας (ηλικία σε έτη: >=12 έως < 50 και >=50) και περιοχής (ΗΠΑ έναντι εκτός ΗΠΑ).

Ομάδα Β

Ο κύριος πληθυσμός ανάλυσης περιελάμβανε ασυμπτωματικά άτομα που είχαν θετική εξέταση RT-qPCR για τον SARS-CoV-2 και ήταν οροαρνητικά κατά την έναρξη.

Στον πληθυσμό κύριας ανάλυσης κατά την έναρξη, η διάμεση ηλικία ήταν 40 ετών (το 11% των συμμετεχόντων ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης) και το 55% των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες. Τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν καλά ισορροπημένα στις ομάδες θεραπείας casirivimab και imdevimab και εικονικού φαρμάκου.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των συμμετεχόντων που εκδήλωσαν COVID-19, επιβεβαιωμένη με RT-qPCR, έως την Ημέρα 29. Υπήρχε μείωση του κινδύνου κατά 31% στην εκδήλωση της COVID-19 με θεραπεία με casirivimab και imdevimab έναντι του εικονικού φαρμάκου. Σε μια ανάλυση ευαισθησίας που περιελάμβανε όλα τα θετικά σε RT-qPCR άτομα κατά την έναρξη, ανεξάρτητα από την ορολογική κατάσταση κατά την έναρξη, υπήρξε μια μείωση κατά 35% του κινδύνου για COVID-19 επιβεβαιωμένη με εξέταση RT-qPCR με τη θεραπεία με casirivimab και imdevimab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 11: Κόρια Ανάλυση μελέτης COV-2069, Ομάδα Β

	Casirivimab και imdevimab (εφάπαξ δόση 1.200 mg)	Εικονικό φάρμακο
Πληθυσμός κύριας ανάλυσης οροαρνητικοί κατά την έναρξη	n = 100	n = 104
Κίνδυνος για COVID-19		
Συνολική μείωση του κινδύνου έως την Ημέρα 29 (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)		
Μη προσαρμοσμένη Μείωση του κινδύνου (Προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων, τιμή p) ¹	31% (0,54, p < 0,0380)	
Αριθμός ατόμων με συμβάντα	29 (29%)	44 (42,3%)

¹Το διάστημα εμπιστοσύνης (CI) με τιμή p βασίζεται στην αναλογία πιθανοτήτων (ομάδα casirivimab και imdevimab έναντι ομάδας εικονικού φαρμάκου) χρησιμοποιώντας μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις της ομάδας θεραπείας, ηλικιακής ομάδας (ηλικία σε έτη: >=12 έως < 50 και >=50) και περιοχής (ΗΠΑ έναντι εκτός ΗΠΑ).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τόσο το casirivimab όσο και το imdevimab παρουσίασαν γραμμική και δόσοεξαρτώμενη ΦΚ στο ενδοφλέβιο (150 mg έως 4.000 mg από κάθε μονοκλωνικό αντίσωμα) και υποδόριο (300 mg και 600 mg από κάθε μονοκλωνικό αντίσωμα) εύρος δόσεων που αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες.

Η μέση μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}), περιοχή κάτω από την καμπύλη από 0 έως 28 ημέρες (AUC₀₋₂₈) και η συγκέντρωση 28 ημέρες μετά τη δόση (C₂₈) για το casirivimab και το imdevimab ήταν συγκρίσιμες είτε μετά από μια εφάπαξ 1.200 mg (600 mg από κάθε μονοκλωνικό αντίσωμα) ενδοφλέβια δόση (182,7 mg/L, 1.754,9 mg.ημέρα/L, 37,9 mg/L, αντίστοιχα για το casirivimab, και 181,7 mg/L, 1.600,8 mg.ημέρα/L, 27,3 mg/L, αντίστοιχα για το imdevimab), είτε από μια εφάπαξ 1.200 mg (600 mg από κάθε μονοκλωνικό αντίσωμα) υποδόρια δόση (52,5 mg/L, 1.121,7 mg.ημέρα/L, 30,5 mg/L, αντίστοιχα για το casirivimab και 49,2 mg/L, 1.016,9 mg.ημέρα/L, 25,9 mg/L, αντίστοιχα για το imdevimab).

Για το ενδοφλέβιο σχήμα των 8.000 mg (4.000 mg από κάθε μονοκλωνικό αντίσωμα) σε ασθενείς που απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο, η μέση μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}), η περιοχή κάτω από την καμπύλη από τις 0 έως τις 28 ημέρες (AUC₀₋₂₈) και η συγκέντρωση στις 28 ημέρες μετά τη χορήγηση (C₂₈) για το casirivimab και το imdevimab ήταν 1.046 mg/L, 9.280 mg/ημέρα/L, 165,2 mg/L, αντίστοιχα για το casirivimab, και 1.132 mg/L, 8.789 mg/ημέρα/L, 136,2 mg/L, αντίστοιχα για το imdevimab, μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση.

Για την προφύλαξη πριν από την έκθεση ενδοφλεβίων και υποδορίων αγωγών με μηνιαία χορήγηση 300 mg για έκαστο το casirivimab και το imdevimab, μετά από μια αρχική δόση (φόρτισης) 600 mg για έκαστο το casirivimab και το imdevimab, οι μέσες προβλεπόμενες χαμηλότερες συγκεντρώσεις του casirivimab και του imdevimab στον ορό στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι παρόμοιες με τις παρατηρούμενες μέσες συγκεντρώσεις στον ορό κατά την ημέρα 29 για εφάπαξ υποδόρια δόση 1.200 mg casirivimab και imdevimab (600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab).

Απορρόφηση

Το casirivimab και το imdevimab που χορηγούνται ως εφάπαξ ενδοφλέβια δόση έχουν ως αποτέλεσμα μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό στο τέλος της έγχυσης. Ο διάμεσος χρόνος (εύρος) για την επίτευξη

των εκτιμήσεων μέγιστης συγκέντρωσης του casirivimab και του imdevimab (T_{max}) στον ορό, μετά από μια εφάπαξ υποδόρια δόση 600 mg κάθε μονοκλωνικού αντισώματος είναι 6,7 (εύρος 3,4 - 13,6) ημέρες και 6,6 (3,4 - 13,6) ημέρες για το casirivimab και το imdevimab, αντίστοιχα. Μετά από μια εφάπαξ υποδόρια δόση 600 mg κάθε μονοκλωνικού αντισώματος, το casirivimab και το imdevimab είχαν εκτιμώμενη βιοδιαθεσιμότητα 71,8% και 71,7%, αντίστοιχα.

Κατανομή

Ο συνολικός όγκος κατανομής που εκτιμήθηκε μέσω ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού ήταν 7,072 L και 7,183 L για το casirivimab και το imdevimab, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Ως ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα IgG1, το casirivimab και το imdevimab αναμένεται να διασπαστούν σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών, κατά τον ίδιο τρόπο όπως και τα ενδογενή IgG.

Αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής από τον ορό (5° , 95° εκατοστημόριο) μετά από δόση 600 mg κάθε μονοκλωνικού αντισώματος ήταν 29,8 (16,4, 43,1) ημέρες και 26,2 (16,9, 35,6) ημέρες, αντίστοιχα, για το casirivimab και το imdevimab. Η μέση κάθαρση (5° , 95° εκατοστημόριο) ήταν 0,188 (0,11, 0,30) και 0,227 (0,15, 0,35), αντίστοιχα, για το casirivimab και το imdevimab.

Για ασθενείς που απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο, ο μέσος χρόνος ημιζωής αποβολής στον ορό (5° , 95° εκατοστημόριο) μετά από δόση 4.000 mg κάθε μονοκλωνικού αντισώματος ήταν 21,9 (12,4, 36,9) ημέρες και 18,8 (11,7, 29,4) ημέρες, αντίστοιχα, για το casirivimab και το imdevimab. Η μέση κάθαρση (5° , 95° εκατοστημόριο) ήταν 0,303 (0,156, 0,514) και 0,347 (0,188, 0,566), αντίστοιχα, για το casirivimab και το imdevimab.

Ηλικιωμένοι

Στη ΦΚ ανάλυση πληθυσμού, η ηλικία (18 έως 96 ετών) δεν προσδιορίστηκε ως σημαντική συμμεταβλητή στη ΦΚ του casirivimab και του imdevimab.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Το casirivimab και το imdevimab δεν αναμένεται να υπόκεινται σε σημαντική νεφρική αποβολή λόγω του μοριακού τους βάρους (> 69 kDa).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Το casirivimab και το imdevimab δεν αναμένεται να υπόκεινται σε σημαντική ηπατική αποβολή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του casirivimab και του imdevimab μετά από ενδοφλέβια ή υποδόρια χορήγηση δόσης μελετήθηκε στον παιδιατρικό πληθυσμό, σε ηλικιακό εύρος που κυμαίνεται από τη γέννηση έως ηλικία < 18 ετών σε μη μολυσμένους ασθενείς, μη νοσηλευόμενους ασθενείς που είχαν μολυνθεί με SARS-CoV-2 ή σε οικιακές επαφές ατόμων που είχαν μολυνθεί με SARS-CoV-2, καθώς και σε νοσηλευόμενους ασθενείς που είχαν μολυνθεί με SARS-CoV-2, με τη χρήση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του casirivimab και του imdevimab σε εφήβους και παιδιά που δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12: Φαρμακοκινητικές ιδιότητες του casirivimab και του imdevimab σε εφήβους και παιδιά που δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο.

Παράμετρος	Casirivimab	Imdevimab
Υποδόρια βιοδιαθεσιμότητα (%)	~89	~86
Μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής (ημέρες) (90% ΔΕ)	35,5 (14, 57)	29,1 (16, 42,1)
Μέση κάθαρση (L/ημέρα) (5°, 95° εκατοστημόριο)	0,125 (0,04, 0,23)	0,157 (0,06, 0,28)

Οι ενδοφλέβιες δόσεις με βάση το βάρος που συνιστώνται στον Πίνακα 1 για ασθενείς οι οποίοι δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο αναμένεται να παρέχουν εκθέσεις σε εφήβους και παιδιά που θα είναι συγκρίσιμες με αυτές των ενηλίκων που λαμβάνουν ενδοφλέβια δόση 1.200 mg Ronapreve (600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab).

Η προβλεπόμενη συστηματική έκθεση (C_{28} , $C_{\max}$ και AUC_{d28}) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση casirivimab και imdevimab στις συνιστώμενες δόσεις σε εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών που ζυγίζουν τουλάχιστον 10 kg, οι οποίοι δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο, παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Προβλεπόμενη συστηματική έκθεση του casirivimab και του imdevimab σε εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω που ζυγίζουν ≥ 10 kg, οι οποίοι δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο.

Πληθυσμός	ΕΦ δόση (ανά mAb)	Μετρήσεις έκθεσης	Casirivimab (Μέση τιμή $\pm$ SD)	Imdevimab (Μέση τιμή $\pm$ SD)
Ενήλικες ≥ 40 kg	600 mg ΕΦ	AUC_{d28} (mg*ημέρα/L)	1.664,0 $\pm$ 451,2	1.518,7 $\pm$ 410,6
		C_{28} (mg/L)	33,8 $\pm$ 12,2	27,5 $\pm$ 10,7
		$C_{\max}$ (mg/L)	166,2 $\pm$ 64,9	167,7 $\pm$ 64,5
Παιδιατρική ≥ 20 έως <40 kg	270 mg ΕΦ	AUC_{d28} (mg*ημέρα/L)	1.657,5 $\pm$ 303,4	1.512,5 $\pm$ 271,5
		C_{28} (mg/L)	38,5 $\pm$ 8,2	31,6 $\pm$ 7,6
		$C_{\max}$ (mg/L)	151,4 $\pm$ 52,4	151,5 $\pm$ 51,8
Παιδιατρική ≥ 10 έως <20 kg	155 mg ΕΦ	AUC_{d28} (mg*ημέρα/L)	1.502,9 $\pm$ 251,3	1.371,7 $\pm$ 224,4
		C_{28} (mg/L)	37,0 $\pm$ 6,7	30,6 $\pm$ 6,3
		$C_{\max}$ (mg/L)	133,4 $\pm$ 44,4	132,8 $\pm$ 43,6

AUC_{0-28} = περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου για διάστημα 28 ημερών μετά τη χορήγηση της δόσης, C_{28} = συγκέντρωση την ημέρα 28 μετά από εφάπαξ δόση, $C_{\max}$ = μέγιστη (κορυφαία) συγκέντρωση για διάστημα 28 ημερών μετά τη χορήγηση, ΕΦ = ενδοφλέβια, mAb = μονοκλωνικό αντίσωμα, SD = τυπική απόκλιση.

Η φαρμακοκινητική του casirivimab και του imdevimab σε παιδιατρικούς ασθενείς που απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο δεν έχει τεκμηριωθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογένεσης, γονοτοξικότητας και αναπαραγωγικής τοξικότητας με το casirivimab και το imdevimab. Αντισώματα όπως το casirivimab και το imdevimab δεν αναμένεται να εμφανίζουν γονοτοξικό ή καρκινογόνο δυναμικό. Σε μελέτες διασταυρούμενης αντιδραστικότητας σε ιστούς με το casirivimab και το imdevimab με χρήση ιστών από ενήλικες ανθρώπους και πιθήκους και ιστών ανθρώπινων εμβρύων, δεν διαπιστώθηκε δέσμευση.

Σε μια τοξικολογική μελέτη σε πιθήκους cynomolgus, παρατηρήθηκαν μη δυσμενή ηπατικά ευρήματα (ήπιες παροδικές αυξήσεις της AST και της ALT).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική
Πολυσορβικό 80 (E 433)
Σακχαρόζη
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο: 2 χρόνια

Φιαλίδια πολλαπλών δόσεων των 1.332 mg σε ενιαία συσκευασία

Μετά την αρχική διάτρηση: Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το προϊόν στο φιαλίδιο μπορεί να φυλαχθεί για 16 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου έως 25 °C ή για έως και 48 ώρες σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C). Πέρα από αυτά τα χρονικά όρια και τις συνθήκες, η φύλαξη σε μορφή έτοιμη για χρήση αποτελεί ευθύνη του χρήστη.

Αραιωμένο διάλυμα για ενδοφλέβια χορήγηση

Το διάλυμα στο φιαλίδιο απαιτεί διάλυση πριν τη χορήγηση. Το παρασκευασμένο διάλυμα προς έγχυση προορίζεται για να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Η χημική και φυσική σταθερότητα, κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για 20 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) και για 72 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C. Από μικροβιολογικής απόψεως, το παρασκευασμένο διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης του έτοιμου προς χρήση προϊόντος πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσπηρες συνθήκες. Εάν βρίσκεται στο ψυγείο, αφήστε τον ασκό της ενδοφλέβιας έγχυσης να επέλθει σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση.

Φύλαξη των συρίγγων για υποδόρια χορήγηση

Οι προετοιμασμένες σύριγγες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Η χημική και φυσική σταθερότητα, κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) και για 72 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης του έτοιμου προς χρήση προϊόντος πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του

χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η προετοιμασία έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Εάν βρίσκονται στο ψυγείο, αφήστε τις σύριγγες να επέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 10 - 15 λεπτά πριν από τη χορήγηση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στο ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Μην ανακινείτε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο αρχικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά από την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Ronapreve παρέχεται σε διάφανα γυάλινα Τύπου I φιαλίδια των 20 mL.

Ronapreve 1.332mg + 1.332mg διάλυμα για ένεση/έγχυση, φιαλίδια πολλαπλών δόσεων

Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο από κάθε αντίσωμα:

Συσκευασία δύο διαφανών γυάλινων φιαλιδίων Τύπου I των 20 mL με ελαστικό πώμα από βουτύλιο, η οποία περιέχει ένα φιαλίδιο με 11,1 mL διαλύματος που περιέχει 1.332 mg casirivimab και ένα φιαλίδιο με 11,1 mL διαλύματος που περιέχει 1.332 mg imdevimab.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προετοιμασία για ενδοφλέβια έγχυση

Το Ronapreve θα πρέπει να προετοιμάζεται από έναν επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής:

1. Αφαιρέστε τα φιαλίδια casirivimab και imdevimab από το σημείο φύλαξης στο ψυγείο και αφήστε τα να επέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 20 λεπτά πριν από την προετοιμασία.
 - Μην εκθέτετε σε άμεση θερμότητα.
 - Μην ανακινείτε τα φιαλίδια.
2. Πριν από τη χορήγηση, ελέγξτε οπτικά τα φιαλίδια casirivimab και imdevimab για τυχόν ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό. Εάν παρατηρηθεί κάτι από τα δύο, το φιαλίδιο θα πρέπει να απορριφθεί και να αντικατασταθεί με ένα νέο φιαλίδιο.
 - Το διάλυμα σε κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον και άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο.
3. Λάβετε έναν προγεμισμένο ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης (κατασκευασμένο από πολυβινυλοχλωρίδιο [PVC] ή πολυολεφίνη [PO]), ο οποίος περιέχει ποσότητα 50 mL, 100 mL, 150 mL ή 250 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%).
4. Χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα και βελόνα, αναρροφήστε τον κατάλληλο όγκο casirivimab και imdevimab από το κάθε ένα φιαλίδιο και εγχύστε το σε προγεμισμένο ασκό έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακες 1, 2 και 3).
5. Αναμίξτε ήπια τον ασκό έγχυσης αναστρέφοντάς τον. Μην ανακινείτε.
6. Το Ronapreve δεν περιέχει συντηρητικά και, συνεπώς, το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως.

Χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση

- Συγκεντρώστε τα συνιστώμενα υλικά για την έγχυση:
 - Σετ έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), από PVC με επικάλυψη πολυαιθυλενίου (PE) ή από πολυουρεθάνη (PU).
 - Τοποθετήστε σε σειρά ή προσθέστε στη γραμμή φίλτρο για ενδοφλέβια χορήγηση των 0,2 μm έως 5 μm, από πολυαιθεροσουλφόνη, πολυσουλφόνη ή πολυαμίδιο.
- Συνδέστε το σετ έγχυσης στον ασκό ενδοφλέβιας χορήγησης.
- Εκτελέστε αρχική πλήρωση του σετ έγχυσης.
- Χορηγήστε ολόκληρο το διάλυμα έγχυσης που βρίσκεται στον ασκό με αντλία ή βαρύτητα μέσω ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει ένα στείρο, σε σειρά ή πρόσθετο φίλτρο για ενδοφλέβια χορήγηση των 0,2 μm έως 5 μm, από πολυαιθεροσουλφόνη, πολυσουλφόνη ή πολυαμίδιο.
- Το παρασκευασμένο διάλυμα έγχυσης δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν. Η συμβατότητα της ένεσης casirivimab και imdevimab με ενδοφλέβια διαλύματα και φαρμακευτικά προϊόντα άλλα εκτός από το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) δεν είναι γνωστή.
- Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, εκπλύνετε τη σωλήνωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) για να διασφαλίσετε τη χορήγηση της απαιτούμενης δόσης.
- Τα άτομα θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά από την ενδοφλέβια έγχυση σύμφωνα με την τοπική ιατρική πρακτική.

Προετοιμασία για υποδόρια ένεση

Αφαιρέστε το(τα) φιαλίδιο(α) casirivimab και imdevimab από το σημείο φύλαξης στο ψυγείο και αφήστε τα να επέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 20 λεπτά πριν από την προετοιμασία. Μην εκθέτετε σε άμεση θερμότητα. Μην ανακινείτε τα φιαλίδια.

Πριν από τη χορήγηση, ελέγξτε οπτικά το(α) φιαλίδιο(α) casirivimab και imdevimab για τυχόν ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό. Εάν παρατηρηθεί κάτι από τα δύο, το φιαλίδιο θα πρέπει να απορριφθεί και να αντικατασταθεί με ένα νέο φιαλίδιο. Το διάλυμα σε κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον και άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο.

1. Το Ronapreve θα πρέπει να προετοιμάζεται χρησιμοποιώντας τον κατάλληλο αριθμό σύριγγων (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακας 4). Λάβετε σύριγγες από πολυπροπυλένιο των 3 mL ή 5 mL με σύνδεσμο luer και βελόνες μεταφοράς 21-gauge.
2. Χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα, αναρροφήστε τον κατάλληλο όγκο casirivimab και imdevimab από το κάθε ένα φιαλίδιο μέσα σε κάθε μία σύριγγα (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακας 4) ώστε να έχετε συνολικά 4 σύριγγες για τη συνδυασμένη συνολική δόση των 1.200 mg και συνολικά 2 σύριγγες για τη συνδυασμένη συνολική δόση των 600 mg. Φυλάξτε τυχόν προϊόν που απομένει σύμφωνα με τις οδηγίες της Παραγράφου 6.3.
3. Αντικαταστήστε τη βελόνα μεταφοράς των 21-gauge με μια βελόνα των 25 ή των 27-gauge για υποδόρια ένεση.
4. Το προϊόν αυτό δεν περιέχει συντηρητικά και, συνεπώς, οι προετοιμασμένες σύριγγες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Εάν η άμεση χορήγηση δεν είναι εφικτή, φυλάξτε τις προετοιμασμένες σύριγγες casirivimab και imdevimab στους 2 °C έως 8 °C για έως και 72 ώρες και σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25 °C για έως και 24 ώρες. Εάν βρίσκονται στο ψυγείο, αφήστε τις σύριγγες να επέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 10 -15 λεπτά πριν από τη χορήγηση.

Χορήγηση με υποδόρια ένεση

- Για τη χορήγηση του Ronapreve σε δόση 1.200 mg (600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab), συγκεντρώστε 4 σύριγγες (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακας 4) και προετοιμαστείτε για τις υποδόριες ενέσεις.
- Για τη χορήγηση του Ronapreve σε δόση 600 mg (300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab), συγκεντρώστε 2 σύριγγες (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακας 4) και προετοιμαστείτε για τις υποδόριες ενέσεις.
- Χορηγήστε τις υποδόριες ενέσεις διαδοχικά, σε διαφορετικά σημεία του σώματος (στο άνω μέρος των μηρών, στο άνω εξωτερικό μέρος των βραχιόνων ή στην κοιλιά, αποφεύγοντας την περιοχή 5 cm γύρω από τον ομφαλό και τη γραμμή της μέσης).

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Θα πρέπει να τηρούνται αυστηρά τα ακόλουθα σημεία αναφορικά με τη χρήση και την απόρριψη των συρίγγων και των άλλων αιχμηρών φαρμακευτικών προϊόντων.

- Οι βελόνες και οι σύριγγες δε θα πρέπει ποτέ να επαναχρησιμοποιούνται.
- Τοποθετείτε όλες τις χρησιμοποιημένες βελόνες και σύριγγες σε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων (αναλώσιμο δοχείο με προστασία από διάτρηση).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1601/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Νοεμβρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστηκής(ών) ουσίας(ών)

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Ηνωμένες Πολιτείες

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο κάτοχος αδείας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ - Μίας χρήσης****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ronapreve 300 mg + 300 mg διάλυμα προς ένεση/έγχυση
casirivimab/imdevimab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Ένα φιαλίδιο περιέχει 300 mg/2,5 mL casirivimab (120 mg/mL).

Ένα φιαλίδιο περιέχει 300 mg/2,5 mL imdevimab (120 mg/mL).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα προς ένεση/έγχυση

300 mg/2,5 mL

2 φιαλίδια των 2,5 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση

Για ενδοφλέβια ή υποδόρια χρήση

Για IV χρήση, το casirivimab και το imdevimab πρέπει να χορηγούνται μαζί

Για SC χρήση, το casirivimab και το imdevimab πρέπει να χορηγούνται διαδοχικά

Αποκλειστικά για εφάπαξ χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Μην ανακινείτε τα φιαλίδια. Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1601/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ CASIRIVIMAB – Φιαλίδιο μίας χρήσης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ronapreve 300 mg + 300 mg διάλυμα προς ένεση/έγχυση
casirivimab
IV/SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

300 mg/2,5 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Πρέπει να χορηγείται με imdevimab

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ IMDEVIMAB - Φιαλίδιο μίας χρήσης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ronapreve 300 mg + 300 mg διάλυμα προς ένεση/έγχυση
imdevimab
IV/SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

300 mg/2,5 mL

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Πρέπει να χορηγείται με casirivimab

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – Πολλαπλών δόσεων****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ronapreve 1.332mg + 1.332mg διάλυμα προς ένεση/έγχυση
casirivimab/imdevimab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων περιέχει 1.332 mg/11,1 mL casirivimab (120 mg/mL).
Ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων περιέχει 1.332 mg/11,1 mL imdevimab (120 mg/mL).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα προς ένεση/έγχυση

1.332 mg/11,1 mL

2 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων των 11,1 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση

Για ενδοφλέβια ή υποδόρια χρήση

Για IV χρήση, το casirivimab και το imdevimab πρέπει να χορηγούνται μαζί

Για SC χρήση, το casirivimab και το imdevimab πρέπει να χορηγούνται διαδοχικά

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Μην ανακινείτε τα φιαλίδια. Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1601/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ CASIRIVIMAB – Φιαλίδιο Πολλαπλών Δόσεων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ronapreve 1.332mg + 1.332mg διάλυμα προς ένεση/έγχυση
casirivimab
IV/SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1.332 mg/11,1 mL

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Πρέπει να χορηγείται με imdevimab

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ IMDEVIMAB – Φιαλίδιο Πολλαπλών Δόσεων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ronapreve 1.332mg + 1.332mg διάλυμα προς ένεση/έγχυση
imdevimab
IV/SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1.332 mg/11,1 mL

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Πρέπει να χορηγείται με casirivimab

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ronapreve 300 mg + 300 mg διάλυμα προς ένεση/έγχυση casirivimab και imdevimab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Ronapreve και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Ronapreve
3. Πώς χορηγείται το Ronapreve
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ronapreve
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ronapreve και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Ronapreve

Το Ronapreve αποτελείται από τις δραστικές ουσίες «casirivimab» και «imdevimab». Τα casirivimab και imdevimab είναι ένας τύπος πρωτεΐνης που ονομάζεται «μονοκλωνικά αντισώματα».

Ποια είναι η χρήση του Ronapreve

Το Ronapreve χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων, εφήβων και παιδιών ηλικίας 2 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 10 kg με COVID-19 που δεν χρειάζονται οξυγόνο για τη θεραπεία της COVID-19, και οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο η ασθένεια να γίνει σοβαρή με βάση την αξιολόγηση του γιατρού τους.

Το Ronapreve χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας από 12 ετών με βάρος τουλάχιστον 40 kg που χρειάζονται οξυγόνο για τη θεραπεία της COVID-19 και που ελέγχθηκαν ως αρνητικοί για αντισώματα (πρωτεΐνες στο αμυντικό σύστημα του οργανισμού) έναντι της COVID-19.

Το Ronapreve χρησιμοποιείται για την πρόληψη της COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω και βάρους τουλάχιστον 40 kg.

Πώς δρα το Ronapreve

Το Ronapreve συνδέεται σε μια πρωτεΐνη στην επιφάνεια του κορωνοϊού που ονομάζεται «πρωτεΐνη ακίδα». Αυτό αποτρέπει τον ιό από το να εισέλθει στα κύτταρά σας και να εξαπλωθεί ανάμεσα στα κύτταρα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Ronapreve

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Ronapreve

- σε περίπτωση αλλεργίας στο casirivimab, στο imdevimab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν αυτό ισχύει για εσάς, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας όσο το δυνατόν συντομότερα.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις μετά την έγχυση ή την ένεση. Τα σημεία αυτών των αντιδράσεων αναφέρονται στην Παράγραφο 4. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν εκδηλώσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία ή συμπτώματα.
- Αυτό το φάρμακο περιέχει 2,5 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 300 mg / 2,5 mL casirivimab και των 300 mg / 2,5 mL imdevimab που ισοδυναμούν με 1 mg / mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εσείς ή το παιδί σας έχετε οποιεσδήποτε γνωστές αλλεργίες.

Παιδιά και έφηβοι

- Μη χορηγείτε το φάρμακο αυτό σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών ή με βάρος μικρότερο των 10 kg.
- Μη χορηγείτε το φάρμακο αυτό σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή εφήβους με βάρος μικρότερο των 40 kg που χρειάζονται οξυγόνο για τη θεραπεία της COVID-19.
- Μη χορηγείτε το φάρμακο αυτό σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή εφήβους με βάρος μικρότερο των 40 kg για την πρόληψη της COVID-19.

Άλλα φάρμακα και Ronapreve

Πριν σας χορηγηθεί το Ronapreve, ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσοκόμο, ο οποίος πρόκειται να σας το χορηγήσει, σχετικά με οποιαδήποτε άλλα φάρμακα λαμβάνετε ή έχετε λάβει πρόσφατα.

Μετά τη χορήγηση του Ronapreve:

- ενημερώστε τον γιατρό, το νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας ότι έχετε λάβει αυτό το φάρμακο για τη θεραπεία ή την πρόληψη της COVID-19
- ενημερώστε τον γιατρό, το νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας ότι έχετε λάβει αυτό το φάρμακο εάν πρόκειται να κάνετε ένα εμβόλιο για την COVID-19.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν είστε έγκυος ή μπορεί να είστε έγκυος.

- Αυτό συμβαίνει επειδή δεν υπάρχουν αρκετές πληροφορίες για να είμαστε σίγουροι ότι αυτό το φάρμακο είναι ασφαλές για χρήση στην εγκυμοσύνη.
- Το φάρμακο αυτό θα χορηγηθεί μόνο εφόσον τα δυνητικά οφέλη της θεραπείας υπερτερούν των πιθανών κινδύνων για τη μητέρα και το έμβryo.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν θηλάζετε.

- Αυτό συμβαίνει επειδή δεν είναι ακόμα γνωστό εάν το φάρμακο αυτό διέρχεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα ή ποιες μπορεί να είναι οι επιδράσεις του στο βρέφος ή στην παραγωγή του γάλακτος.
- Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα συνεχίσετε τον θηλασμό ή εάν θα αρχίσετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό δεν αναμένεται να έχει κάποια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης.

3. Πώς χορηγείται το Ronapreve

Πόσο χορηγείται;

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία της COVID-19 θα εξαρτηθεί από το βάρος σας και τη σοβαρότητα της ασθένειάς σας.

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά που δεν χρειάζονται οξυγονοθεραπεία είναι:

- 155 mg casirivimab και 155 mg imdevimab σε όσους έχουν βάρος από 10 kg έως λιγότερο από 20 kg.
- 270 mg casirivimab και 270 mg imdevimab σε όσους έχουν βάρος από 20 kg έως λιγότερο από 40 kg.
- 600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab σε όσους έχουν βάρος τουλάχιστον 40 kg.

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες και σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 40 kg, που χρειάζονται οξυγονοθεραπεία, είναι 4.000 mg casirivimab και 4.000 mg imdevimab.

Η συνιστώμενη δόση για την πρόληψη της COVID-19 σε ενήλικες και σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 40 kg είναι 600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab.

Η συνιστώμενη δόση για τη συνεχή πρόληψη της COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 40 kg είναι 600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab, ως αρχική δόση και οι επόμενες δόσεις είναι 300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab χορηγούμενα μια φορά κάθε τέσσερις εβδομάδες.

Με ποιον τρόπο χορηγείται αυτό το φάρμακο;

Το casirivimab και το imdevimab μπορούν να χορηγηθούν μαζί ως μια εφάπαξ έγχυση (στάγδην) σε μια φλέβα για 20 λεπτά έως 2 ώρες. Σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 40 kg, που δεν χρειάζονται οξυγονοθεραπεία, αυτό το φάρμακο μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε ενέσεις, χορηγούμενες η μία αμέσως μετά την άλλη, κάτω από το δέρμα σε ξεχωριστά σημεία του σώματος, εάν μια έγχυση μπορεί να καθυστερούσε τη θεραπεία. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα υποβληθείτε σε παρακολούθηση αφού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο. Αυτό συμβαίνει για την περίπτωση στην οποία παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με το Ronapreve.

Αντιδράσεις μετά την έγχυση

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία αλλεργικής αντίδρασης ή άλλης αντίδρασης που αναφέρονται παρακάτω κατά τη διάρκεια ή μετά την έγχυση. Η έγχυση μπορεί να χρειαστεί να επιβραδυνθεί, να διακοπεί προσωρινά ή οριστικά και μπορεί να χρειαστείτε άλλα φάρμακα για τη θεραπεία των συμπτωμάτων. Τα σημεία ή συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης ή αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν:

Όχι συχνές: ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα

- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- ρίγη
- ζάλη
- έξαψη
- κνησμός
- αφύσικα γρήγορη αναπνοή
- εξάνθημα

Σπάνιες: ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 1.000 άτομα

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλαξία)
- αλλεργικές αντιδράσεις
- κνησμούδες εξάνθημα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί (συχνότητα μη γνωστή):

- λιποθυμία που μπορεί να συνοδεύεται από μυϊκό σπασμό ή συσπάσεις

Αντιδράσεις μετά την υποδόρια (κάτω από το δέρμα) ένεση

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν παρουσιάσετε αυτά τα σημεία αντίδρασης μετά τις ενέσεις.

Συχνές: ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα

- ερυθρότητα, μελανιές, πρήξιμο, πόνος ή κνησμούδες εξάνθημα στο σημείο της ένεσης

Όχι συχνές: ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα

- ζάλη
- διογκωμένοι λεμφαδένες κοντά στο σημείο της ένεσης

Σπάνιες: ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 1.000 άτομα

- κνησμός

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί (συχνότητα μη γνωστή):

- λιποθυμία που μπορεί να συνοδεύεται από μυϊκό σπασμό ή συσπάσεις

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ronapreve

Φυλάσσετε το φάρμακο αυτό σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το Ronapreve θα φυλάσσεται από τους επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο ή στην κλινική υπό τις ακόλουθες συνθήκες:

- **Πριν από τη χρήση**, φυλάξτε το μη ανοιγμένο συμπτυκνόμενο διάλυμα Ronapreve σε ένα ψυγείο, έως την ημέρα που θα το χρειαστείτε. Πριν το αραιώσετε, αφήστε το συμπτυκνόμενο διάλυμα να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου.
- **Όταν αραιωθεί**, το Ronapreve θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν είναι απαραίτητο, οι ασκοί του αραιωμένου διαλύματος μπορούν να φυλαχθούν στους 2 °C έως 8 °C για έως και 72 ώρες και σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25 °C για έως και 20 ώρες. Εάν βρίσκεται στο ψυγείο, αφήστε το διάλυμα έγχυσης να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση.
- Οι προετοιμασμένες σύριγγες θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν αμέσως. Εάν είναι απαραίτητο, φυλάξτε τις προετοιμασμένες σύριγγες στους 2 °C έως 8 °C για έως και 72 ώρες και σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25 °C για έως και 24 ώρες. Εάν βρίσκονται στο ψυγείο, αφήστε τις σύριγγες να φθάσουν σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 10 -15 λεπτά πριν από τη χορήγηση.

Να μη χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε τυχόν σωματίδια ή αποχρωματισμό.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ronapreve

- Οι δραστικές ουσίες είναι το casirivimab και το imdevimab. Κάθε φιαλίδιο μίας χρήσης των 6 mL περιέχει 300 mg casirivimab ή 300 mg imdevimab.
- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Ronapreve και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Ronapreve είναι ένα διάλυμα για ένεση/έγχυση. Είναι ένα διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο διάλυμα και διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 2 φιαλίδια ανά συσκευασία, ένα φιαλίδιο για κάθε δραστική ουσία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής:

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See. Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88.

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

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

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Άλλες πηγές πληροφοριών

<Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας. Παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για περισσότερες πληροφορίες.

Οδηγίες για επαγγελματίες υγείας

Ronapreve 300 mg + 300 mg διάλυμα προς ένεση/έγχυση

Το casirivimab και το imdevimab πρέπει να χορηγούνται μαζί με ενδοφλέβια έγχυση (μετά από αραίωση) ή διαδοχικά με υποδόρια ένεση

Casirivimab:

Κάθε φιαλίδιο μίας χρήσης περιέχει 300 mg casirivimab ανά 2,5 mL (120 mg/mL), ως ένα διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο διάλυμα.

Imdevimab:

Κάθε φιαλίδιο μίας χρήσης περιέχει 300 mg imdevimab ανά 2,5 mL (120 mg/mL), ως ένα διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο διάλυμα.

Σύνοψη της Θεραπείας και της Πρόληψης

Το Ronapreve ενδείκνυται για:

- Τη θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω και βάρους τουλάχιστον 10 kg, οι οποίοι δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο και οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή COVID-19.
- Τη θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg και λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο και οι οποίοι έχουν αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης αντισωμάτων για SARS-CoV-2.
- Την πρόληψη της COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω και βάρους τουλάχιστον 40 kg.

Ανάλογα με το σωματικό βάρος και την κλινική ένδειξη, η συνιστώμενη δόση είναι:

- 155 mg casirivimab και 155 mg imdevimab, ή
- 270 mg casirivimab και 270 mg imdevimab, ή
- 300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab, ή
- 600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab ή
- 4.000 mg casirivimab και 4.000 mg imdevimab

Προετοιμασία για τη Χορήγηση Ενδοφλέβιας Έγχυσης

Το συμπυκνωμένο διάλυμα Ronapreve πρέπει να αραιώνεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) για έγχυση υπό άσηπτες συνθήκες. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

1. Αφαιρέστε τα φιαλίδια casirivimab και imdevimab από το σημείο φύλαξης στο ψυγείο και αφήστε τα να επέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 20 λεπτά πριν από την προετοιμασία. Μην εκθέτετε σε άμεση θερμότητα. Μην ανακινείτε τα φιαλίδια.
2. Πριν από τη χορήγηση, ελέγξτε οπτικά τα φιαλίδια casirivimab και imdevimab για τυχόν ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό. Εάν παρατηρηθεί κάτι από τα δύο, το φιαλίδιο θα πρέπει να απορριφθεί και να αντικατασταθεί με ένα νέο φιαλίδιο.
 - Το διάλυμα σε κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο.
3. Λάβετε έναν προγεμισμένο ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης (κατασκευασμένο από πολυβινυλοχλωρίδιο [PVC] ή πολυολεφίνη [PO]), ο οποίος περιέχει ποσότητα 50 mL, 100 mL, 150 mL ή 250 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%).

4. Χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα και βελόνα, αναρροφήστε τον κατάλληλο όγκο casirivimab και imdevimab από το κάθε ένα φιαλίδιο και εγχύστε το στον προγεμισμένο ασκό έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) (βλ. Πίνακες 1 και 2).
5. Αναμίξτε ήπια τον ασκό έγχυσης αναστρέφοντάς τον. Μην ανακινείτε.
6. Το προϊόν αυτό δεν περιέχει συντηρητικά και, συνεπώς, το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως.
 - Εάν η άμεση χορήγηση δεν είναι εφικτή, φυλάξτε το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης casirivimab και imdevimab στους 2 °C έως 8 °C για έως και 72 ώρες και σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25°C για έως και 20 ώρες. Εάν βρίσκεται στο ψυγείο, αφήστε το διάλυμα έγχυσης να επέλθει σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες οδηγίες αραιώσης και ενδοφλέβιας έγχυσης για 155 mg casirivimab και 155 mg imdevimab, 270 mg casirivimab και 270 mg imdevimab, 600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab ή 300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab

Ένδειξη	Μέγεθος του προγεμισμένου ασκού έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%)	Δόση του Ronapreve	Συνολικός Όγκος για 1 Δόση	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο και να εισαχθεί σε έναν προγεμισμένο ασκό έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) των 50-250 mL για συγχορήγηση	Ελάχιστος Χρόνος Έγχυσης
Θεραπεία (ασθενείς με βάρος 10 kg έως μικρότερο των 20 kg που δεν λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο)	50 mL, 100 mL, 150 mL	155 mg casirivimab και 155 mg imdevimab	2,6 mL	1,3 mL από ένα φιαλίδιο μίας χρήσης casirivimab των 300 mg 1,3 mL από ένα φιαλίδιο μίας χρήσης imdevimab των 300 mg	2 ώρες
Θεραπεία (ασθενείς με βάρος 20 kg έως μικρότερο των 40 kg που δεν λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο)	50 mL, 100 mL, 150 mL, 250 mL	270 mg casirivimab και 270 mg imdevimab	4,6 mL	2,3 mL συνολικά από τα φιαλίδια μίας χρήσης casirivimab 300 mg 2,3 mL συνολικά από τα φιαλίδια μίας χρήσης imdevimab 300 mg	2 ώρες
	50 mL, 100 mL, 150 mL	600 mg casirivimab και	10 mL		20 λεπτά

Ένδειξη	Μέγεθος του προγεμισμένου ασκού έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%)	Δόση του Ronapreve	Συνολικός Όγκος για 1 Δόση	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο και να εισαχθεί σε έναν προγεμισμένο ασκό έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) των 50-250 mL για συγχορήγηση	Ελάχιστος Χρόνος Έγχυσης
Θεραπεία (ασθενείς με βάρος τουλάχιστον 40 kg, οι οποίοι δεν λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο), Προφύλαξη μετά την έκθεση (εφάπαξ δόση), Προφύλαξη πριν την έκθεση (αρχική δόση)	250 mL	600 mg imdevimab		2,5 mL από δύο φιαλίδια μίας χρήσης casirivimab των 300 mg 2,5 mL από δύο φιαλίδια μίας χρήσης imdevimab των 300 mg	30 λεπτά
Προφύλαξη πριν την έκθεση (επαναληπτική δόση)	50 mL, 100 mL, 150 mL	300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab	5 mL	2,5 mL από ένα φιαλίδιο μίας χρήσης casirivimab των 300 mg 2,5 mL από ένα φιαλίδιο μίας χρήσης imdevimab των 300 mg	20 λεπτά
	250 mL				30 λεπτά

Πίνακας 2: Συνιστώμενες οδηγίες αραίωσης και ενδοφλέβιας έγχυσης για 4.000 mg casirivimab και 4.000 mg imdevimab

Ένδειξη	Μέγεθος του προγεμισμένου ασκού έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%)	Δόση του Ronapreve	Συνολικός Όγκος για 1 Δόση	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο και να εισαχθεί σε έναν προγεμισμένο ασκό έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) των 50-250 mL για συγχορήγηση	Ελάχιστος Χρόνος Έγχυσης
Θεραπεία (ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο)	250 mL*	4.000 mg casirivimab και 4.000 mg imdevimab	66,6 mL	33,3 mL συνολικά από τα φιαλίδια μίας χρήσης casirivimab 300 mg 33,3 mL συνολικά από τα φιαλίδια μίας χρήσης imdevimab 300 mg	1 ώρα

*Αναρροφήστε και απορρίψτε 66,6 mL από τον ασκό έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) πριν προσθέσετε casirivimab και imdevimab

Χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση

Το διάλυμα έγχυσης του Ronapreve θα πρέπει να χορηγείται από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής:

- Συγκεντρώστε τα συνιστώμενα υλικά για την έγχυση:
 - Σετ έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), από PVC με επικάλυψη πολυαιθυλενίου (PE) ή από πολυουρεθάνη (PU).
 - Τοποθετήστε σε σειρά ή προσθέστε στη γραμμή φίλτρο για ενδοφλέβια χορήγηση των 0,2 μm έως 5 μm, από πολυαιθεροσουλφόνη, πολυσουλφόνη ή πολυαμίδιο.
- Συνδέστε το σετ έγχυσης στον ασκό ενδοφλέβιας χορήγησης.
- Εκτελέστε αρχική πλήρωση του σετ έγχυσης.
- Χορηγήστε ολόκληρο το διάλυμα έγχυσης που βρίσκεται στον ασκό με αντλία ή βαρύτητα μέσω ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει ένα στείρο, σε σειρά ή πρόσθετο φίλτρο για ενδοφλέβια χορήγηση των 0,2 μm έως 5 μm, από πολυαιθεροσουλφόνη, πολυσουλφόνη ή πολυαμίδιο.
- Η έγχυση πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 20 λεπτών έως 2 ωρών. Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να επιβραδυνθεί, να διακοπεί προσωρινά ή να διακοπεί οριστικά εάν ο ασθενής εμφανίσει οποιαδήποτε σημεία συμβάντων που σχετίζονται με την έγχυση ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Το παρασκευασμένο διάλυμα έγχυσης δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν. Η συμβατότητα της ένεσης casirivimab και imdevimab με ενδοφλέβια διαλύματα και φαρμακευτικά προϊόντα άλλα εκτός από το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) δεν είναι γνωστή.
- Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, εκπλύνετε τη σωλήνωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) για να διασφαλίσετε τη χορήγηση της απαιτούμενης δόσης.

Προετοιμασία για Υποδόρια Ένεση

Αφαιρέστε το(τα) φιαλίδιο(α) casirivimab και imdevimab από το σημείο φύλαξης στο ψυγείο και αφήστε τα να επέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 20 λεπτά πριν από την προετοιμασία. Μην εκθέτετε σε άμεση θερμότητα. Μην ανακινείτε τα φιαλίδια.

Πριν από τη χορήγηση, ελέγξτε οπτικά το(α) φιαλίδιο(α) casirivimab και imdevimab για τυχόν ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό. Εάν παρατηρηθεί κάτι από τα δύο, το φιαλίδιο θα πρέπει να απορριφθεί και να αντικατασταθεί με ένα νέο φιαλίδιο. Το διάλυμα σε κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον και άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο.

1. Το Ronapreve θα πρέπει να προετοιμάζεται χρησιμοποιώντας τον κατάλληλο αριθμό σύριγγων (βλ. Πίνακα 3). Λάβετε σύριγγες από πολυπροπυλένιο των 3 mL ή 5 mL με σύνδεσμο luer και βελόνες μεταφοράς 21-gauge.
2. Χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα και βελόνα, αναρροφήστε τον κατάλληλο όγκο casirivimab και imdevimab από το κάθε ένα φιαλίδιο μέσα σε κάθε μία σύριγγα (βλ. Πίνακα 3) ώστε να έχετε συνολικά 4 σύριγγες για τη συνδυασμένη συνολική δόση των 1.200 mg και συνολικά 2 σύριγγες για τη συνδυασμένη συνολική δόση των 600 mg. Φυλάξτε τυχόν προϊόν που απομένει σύμφωνα με τις οδηγίες.
3. Αντικαταστήστε τη βελόνα μεταφοράς των 21-gauge με μια βελόνα των 25 ή των 27-gauge για υποδόρια ένεση.
4. Το προϊόν δεν περιέχει συντηρητικά και, συνεπώς, το προϊόν στις προετοιμασμένες σύριγγες θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν η άμεση χορήγηση δεν είναι εφικτή, φυλάξτε τις προετοιμασμένες σύριγγες casirivimab και imdevimab στους 2 °C έως 8 °C για έως και 72 ώρες και σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25 °C για έως και 24 ώρες. Εάν βρίσκονται στο ψυγείο, αφήστε τις σύριγγες να επέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 10 -15 λεπτά πριν από τη χορήγηση.

Πίνακας 3 Προετοιμασία των casirivimab 600 mg και imdevimab 600 mg ή casirivimab 300 mg και imdevimab 300 mg για υποδόρια ένεση

Ένδειξη	Δόση του Ronapreve	Συνολικός Όγκος για 1 Δόση	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο για την προετοιμασία 4 συρίγγων
Θεραπεία (ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 40 kg που δεν λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο), Προφύλαξη μετά την έκθεση (εφάπαξ δόση), Προφύλαξη πριν την έκθεση (αρχική δόση)	600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab	10 mL	2,5 mL από δύο φιαλίδια μίας χρήσης casirivimab των 300 mg 2,5 mL από δύο φιαλίδια μίας χρήσης imdevimab των 300 mg
Ένδειξη	Δόση του Ronapreve	Συνολικός Όγκος για 1 Δόση	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο για την προετοιμασία 2 συρίγγων
Προφύλαξη πριν την έκθεση (επαναληπτική δόση)	300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab	5 mL	2,5 mL από ένα φιαλίδιο μίας χρήσης casirivimab των 300 mg 2,5 mL από ένα φιαλίδιο μίας χρήσης imdevimab των 300 mg

Χορήγηση για Υποδόρια Ένεση

- Για τη χορήγηση του Ronapreve σε δόση 1.200 mg (600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab), συγκεντρώστε 4 σύριγγες (Πίνακας 3) και προετοιμαστείτε για τις υποδόριες ενέσεις.
- Για τη χορήγηση του Ronapreve σε δόση 600 mg (300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab), συγκεντρώστε 2 σύριγγες (Πίνακας 3) και προετοιμαστείτε για τις υποδόριες ενέσεις.
- Λόγω του όγκου, οι υποδόριες ενέσεις του casirivimab και του imdevimab θα πρέπει να γίνονται διαδοχικά, σε διαφορετικά σημεία του σώματος (στα άνω μέρη του μηρού, στο εξωτερικό μέρος του άνω τμήματος των βραχιόνων ή στην κοιλιά, αποφεύγοντας την περιοχή 5 cm γύρω από τον ομφαλό και τη γραμμή της μέσης).

Παρακολούθηση και αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

- Παρακολουθήστε τον ασθενή για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση ή την ένεση, σύμφωνα με την τρέχουσα ιατρική πρακτική. Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί εάν ο ασθενής εκδηλώσει οποιοδήποτε σημείο συμβάντος που σχετίζεται με την έγχυση ή άλλα ανεπιθύμητα συμβάντα. Εάν εκδηλωθούν σημεία ή συμπτώματα κλινικά σημαντικής αντίδρασης υπερευαισθησίας ή αναφυλαξίας, διακόψτε άμεσα τη χορήγηση και ξεκινήστε κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή ή/και υποστηρικτική περίθαλψη.
- Αναφέρετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

Φύλαξη

- **Πριν από τη χρήση**, φυλάξτε τα φιαλίδια casirivimab και imdevimab σε ένα ψυγείο σε θερμοκρασία μεταξύ 2 °C έως 8 °C, έως ότου τα χρειαστείτε. Μην τα χρησιμοποιείτε μετά την παρέλευση της ημερομηνίας λήξης, η οποία αναγράφεται στα φιαλίδια/στα κουτιά μετά τη ΛΗΞΗ.
- Τα συμπυκνωμένα διαλύματα casirivimab και imdevimab είναι διαυγή έως ελαφρά οπαλίζοντα και άχρωμα έως ανοικτά κίτρινα διαλύματα.
- **Πριν από την αραίωση**, αφήστε τα φιαλίδια casirivimab και imdevimab να φθάσουν σε θερμοκρασία δωματίου (έως τους 25 °C).
- **Μετά τη αρχική διάτρηση του φιαλιδίου των 6 mL**, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως και τυχόν υπόλειμμα του προϊόντος θα πρέπει να απορρίπτεται.
- **Όταν αραιωθεί**, το Ronapreve θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως. Εάν είναι απαραίτητο, οι ασκοί του αραιωμένου διαλύματος μπορούν να φυλαχθούν για έως 20 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως τους 25 °C) και σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C για έως και 72 ώρες. Από μικροβιολογικής άποψης, το παρασκευασμένο διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης του έτοιμου προς χρήση προϊόντος πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ronapreve 1.332 mg + 1.332 mg διάλυμα προς ένεση/έγχυση casirivimab και imdevimab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Ronapreve και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Ronapreve
3. Πώς χορηγείται το Ronapreve
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ronapreve
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ronapreve και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Ronapreve

Το Ronapreve αποτελείται από τις δραστικές ουσίες «casirivimab» και «imdevimab». Τα casirivimab και imdevimab είναι ένας τύπος πρωτεΐνης που ονομάζεται «μονοκλωνικά αντισώματα».

Ποια είναι η χρήση του Ronapreve

Το Ronapreve χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων, εφήβων και παιδιών ηλικίας 2 ετών και άνω και βάρους τουλάχιστον 10 kg με COVID-19 που δεν χρειάζονται οξυγόνο για τη θεραπεία της COVID-19, και οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο η ασθένεια να γίνει σοβαρή με βάση την αξιολόγηση του γιατρού τους.

Το Ronapreve χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω και βάρους τουλάχιστον 40 kg που χρειάζονται οξυγόνο για τη θεραπεία της COVID-19 και που ελέγχθηκαν ως αρνητικοί για αντισώματα (πρωτεΐνες στο αμυντικό σύστημα του οργανισμού) έναντι της COVID-19.

Το Ronapreve χρησιμοποιείται για την πρόληψη της COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω και βάρους τουλάχιστον 40 kg.

Πώς δρα το Ronapreve

Το Ronapreve συνδέεται σε μια πρωτεΐνη στην επιφάνεια του κορωνοϊού που ονομάζεται «πρωτεΐνη ακίδα». Αυτό αποτρέπει τον ιό από το να εισέλθει στα κύτταρά σας και να εξαπλωθεί ανάμεσα στα κύτταρα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Ronapreve

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Ronapreve

- σε περίπτωση αλλεργίας στο casirivimab, στο imdevimab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν αυτό ισχύει για εσάς, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας όσο το δυνατόν συντομότερα.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις μετά την έγχυση ή την ένεση. Τα σημεία αυτών των αντιδράσεων αναφέρονται στην Παράγραφο 4. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν εκδηλώσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία ή συμπτώματα.
- Αυτό το φάρμακο περιέχει 11,1 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 1.332 mg / 11,1 mL casirivimab και των 1.332 mg / 11,1 mL imdevimab που ισοδυναμούν με 1 mg / mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εσείς ή το παιδί σας έχετε οποιοσδήποτε γνωστές αλλεργίες.

Παιδιά και έφηβοι

- Μη χορηγείτε το φάρμακο αυτό σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών ή με βάρος μικρότερο των 10 kg.
- Μη χορηγείτε το φάρμακο αυτό σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή σε εφήβους με βάρος μικρότερο των 40 kg που χρειάζονται οξυγόνο για τη θεραπεία της COVID-19.
- Μη χορηγείτε το φάρμακο αυτό σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή εφήβους με βάρος μικρότερο των 40 kg για την πρόληψη της COVID-19.

Άλλα φάρμακα και Ronapreve

Πριν σας χορηγηθεί το Ronapreve, ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσοκόμο, ο οποίος πρόκειται να σας το χορηγήσει, σχετικά με οποιαδήποτε άλλα φάρμακα λαμβάνετε ή έχετε λάβει πρόσφατα.

Μετά τη χορήγηση του Ronapreve:

- ενημερώστε τον γιατρό, το νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας ότι έχετε λάβει αυτό το φάρμακο για τη θεραπεία ή την πρόληψη της COVID-19
- ενημερώστε τον γιατρό, το νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας ότι έχετε λάβει αυτό το φάρμακο εάν πρόκειται να κάνετε ένα εμβόλιο για την COVID-19.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν είστε έγκυος ή μπορεί να είστε έγκυος.

- Αυτό συμβαίνει επειδή δεν υπάρχουν αρκετές πληροφορίες για να είμαστε σίγουροι ότι αυτό το φάρμακο είναι ασφαλές για χρήση στην εγκυμοσύνη.
- Το φάρμακο αυτό θα χορηγηθεί μόνο εφόσον τα δυνητικά οφέλη της θεραπείας υπερτερούν των πιθανών κινδύνων για τη μητέρα και το έμβρυο.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν θηλάζετε.

- Αυτό συμβαίνει επειδή δεν είναι ακόμα γνωστό εάν το φάρμακο αυτό διέρχεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα ή ποιες μπορεί να είναι οι επιδράσεις του στο βρέφος ή στην παραγωγή του γάλακτος.
- Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα συνεχίσετε τον θηλασμό ή εάν θα αρχίσετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό δεν αναμένεται να έχει κάποια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης.

3. Πώς χορηγείται το Ronapreve

Πόσο χορηγείται;

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία της COVID-19 θα εξαρτηθεί από το σωματικό βάρος και τη σοβαρότητα της ασθένειάς σας.

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά που δεν χρειάζονται οξυγονοθεραπεία είναι:

- 155 mg casirivimab και 155 mg imdevimab σε όσους έχουν βάρος 10 kg έως κάτω των 20 kg.
- 270 mg casirivimab και 270 mg imdevimab σε όσους έχουν βάρος 20 kg έως κάτω των 40 kg.
- 600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab σε όσους έχουν βάρος τουλάχιστον 40 kg.

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες και σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, με βάρος τουλάχιστον 40 kg, που χρειάζονται οξυγονοθεραπεία, είναι 4.000 mg casirivimab και 4.000 mg imdevimab.

Η συνιστώμενη δόση για την πρόληψη της COVID-19 σε ενήλικες και σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 40 kg είναι 600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab.

Η συνιστώμενη δόση για τη συνεχή πρόληψη της COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 40 kg είναι 600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab, ως αρχική δόση και οι επόμενες δόσεις είναι 300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab χορηγούμενα μια φορά κάθε τέσσερις εβδομάδες.

Με ποιον τρόπο χορηγείται αυτό το φάρμακο;

Το casirivimab και το imdevimab μπορούν να χορηγηθούν μαζί ως μια εφάπαξ έγχυση (στάγδην) σε μια φλέβα για 20 λεπτά έως 2 ώρες. Σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 40 kg που δεν χρειάζονται οξυγονοθεραπεία, αυτό το φάρμακο μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε ενέσεις, χορηγούμενες η μία αμέσως μετά την άλλη, κάτω από το δέρμα σε ξεχωριστά σημεία του σώματος, εάν μια έγχυση μπορεί να καθυστερούσε τη θεραπεία. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα υποβληθείτε σε παρακολούθηση αφού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο. Αυτό συμβαίνει για την περίπτωση στην οποία παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με το Ronapreve.

Αντιδράσεις μετά την έγχυση

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία αλλεργικής αντίδρασης ή άλλης αντίδρασης που αναφέρονται παρακάτω κατά τη διάρκεια ή μετά την έγχυση. Η έγχυση μπορεί να χρειαστεί να επιβραδυνθεί, να διακοπεί προσωρινά ή οριστικά και μπορεί να χρειαστείτε άλλα φάρμακα για τη θεραπεία των συμπτωμάτων. Τα σημεία ή συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης ή αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν:

Όχι συχνές: ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα

- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- ρίγη
- ζάλη
- έξαψη
- κνησμός
- αφύσικα γρήγορη αναπνοή
- εξάνθημα

Σπάνιες: ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 1.000 άτομα

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλαξία)
- αλλεργικές αντιδράσεις
- κνησμώδες εξάνθημα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί (συχνότητα μη γνωστή):

- λιποθυμία που μπορεί να συνοδεύεται από μυϊκό σπασμό ή συσπάσεις

Αντιδράσεις μετά την υποδόρια (κάτω από το δέρμα) ένεση

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν παρουσιάσετε αυτά τα σημεία αντίδρασης μετά τις ενέσεις.

Συχνές: ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα

- ερυθρότητα, μελανιές, πρήξιμο, πόνος ή κνησμώδες εξάνθημα στο σημείο της ένεσης

Όχι συχνές: ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα

- ζάλη
- διογκωμένοι λεμφαδένες κοντά στο σημείο της ένεσης

Σπάνιες: ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 1000 άτομα

- κνησμός

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί (συχνότητα μη γνωστή):

- λιποθυμία που μπορεί να συνοδεύεται από μυϊκό σπασμό ή συσπάσεις

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ronapreve

Φυλάσσετε το φάρμακο αυτό σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το Ronapreve θα φυλάσσεται από τους επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο ή στην κλινική υπό τις ακόλουθες συνθήκες:

- **Πριν από τη χρήση**, φυλάξτε το μη ανοιγμένο συμπτυκνόμενο διάλυμα Ronapreve σε ένα ψυγείο, έως την ημέρα που θα το χρειαστείτε. Πριν το αραιώσετε, αφήστε το συμπτυκνόμενο διάλυμα να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου.
- **Όταν αραιωθεί**, το Ronapreve θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν είναι απαραίτητο, οι ασκοί του αραιωμένου διαλύματος μπορούν να φυλαχθούν στους 2 °C έως 8 °C για έως και 72 ώρες και σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25 °C για έως και 20 ώρες. Εάν βρίσκεται στο ψυγείο, αφήστε το διάλυμα έγχυσης να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση.
- Οι προετοιμασμένες σύριγγες θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν αμέσως. Εάν είναι απαραίτητο, φυλάξτε τις προετοιμασμένες σύριγγες στους 2 °C έως 8 °C για έως και 72 ώρες και σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25 °C για έως και 24 ώρες. Εάν βρίσκονται στο ψυγείο, αφήστε τις σύριγγες να φθάσουν σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 10 -15 λεπτά πριν από τη χορήγηση.

Να μη χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε τυχόν σωματίδια ή αποχρωματισμό.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ronapreve

- Οι δραστικές ουσίες είναι το casirivimab και το imdevimab. Κάθε φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων των 20 mL περιέχει 1.332 mg casirivimab ή 1.332 mg imdevimab.
- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Ronapreve και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Ronapreve είναι ένα διάλυμα για ένεση/έγχυση. Είναι ένα διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο διάλυμα και διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 2 φιαλίδια ανά συσκευασία, ένα φιαλίδιο για κάθε δραστική ουσία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής:

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

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

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta
(See. Ireland)

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

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

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

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Άλλες πηγές πληροφοριών

<Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας. Παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για περισσότερες πληροφορίες.

Οδηγίες για επαγγελματίες υγείας

Ronapreve 1.332 mg + 1.332 mg διάλυμα προς ένεση/έγχυση

Το casirivimab και το imdevimab πρέπει να χορηγούνται μαζί με ενδοφλέβια έγχυση (μετά από αραίωση) ή διαδοχικά με υποδόρια ένεση

Casirivimab:

Κάθε φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων περιέχει 1.332 mg casirivimab ανά 11,1 mL (120 mg/mL), ως ένα διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο διάλυμα.

Imdevimab:

Κάθε φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων περιέχει 1.332 mg imdevimab ανά 11,1 mL (120 mg/mL), ως ένα διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο διάλυμα.

Σύνοψη της Θεραπείας και της Πρόληψης

Το Ronapreve ενδείκνυται για:

- Τη θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω και βάρους τουλάχιστον 10 kg, οι οποίοι δεν απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο και οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή COVID-19.
- Τη θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg και λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο και οι οποίοι έχουν αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης αντισωμάτων για SARS-CoV-2.
- Την πρόληψη της COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω και βάρους τουλάχιστον 40 kg.

Ανάλογα με το σωματικό βάρος και την κλινική ένδειξη, η συνιστώμενη δόση είναι:

- 155 mg casirivimab και 155 mg imdevimab ή
- 270 mg casirivimab και 270 mg imdevimab ή
- 300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab ή
- 600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab ή
- 4.000 mg casirivimab και 4.000 mg imdevimab

Προετοιμασία για τη Χορήγηση Ενδοφλέβιας Έγχυσης

Το συμπυκνωμένο διάλυμα Ronapreve πρέπει να αραιώνεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) για έγχυση υπό άσηπτες συνθήκες. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

1. Αφαιρέστε τα φιαλίδια casirivimab και imdevimab από το σημείο φύλαξης στο ψυγείο και αφήστε τα να επέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 20 λεπτά πριν από την προετοιμασία. Μην εκθέτετε σε άμεση θερμότητα. Μην ανακινείτε τα φιαλίδια.
2. Πριν από τη χορήγηση, ελέγξτε οπτικά τα φιαλίδια casirivimab και imdevimab για τυχόν ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό. Εάν παρατηρηθεί κάτι από τα δύο, το φιαλίδιο θα πρέπει να απορριφθεί και να αντικατασταθεί με ένα νέο φιαλίδιο.
 - Το διάλυμα σε κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο.
3. Λάβετε έναν προγεμισμένο ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης (κατασκευασμένο από πολυβινυλοχλωρίδιο [PVC] ή πολυολεφίνη [PO]), ο οποίος περιέχει ποσότητα 50 mL, 100 mL, 150 mL ή 250 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%).

4. Χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα και βελόνα, αναρροφήστε τον κατάλληλο όγκο casirivimab και imdevimab από το κάθε ένα φιαλίδιο και εγχύστε το στον προγεμισμένο ασκό έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) (βλ. Πίνακες 1 και 2).
5. Αναμίξτε ήπια τον ασκό έγχυσης αναστρέφοντάς τον. Μην ανακινείτε.
6. Το προϊόν αυτό δεν περιέχει συντηρητικά και, συνεπώς, το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως.
 - Εάν η άμεση χορήγηση δεν είναι εφικτή, φυλάξτε το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης casirivimab και imdevimab στους 2 °C έως 8 °C για έως και 72 ώρες και σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25°C για έως και 20 ώρες. Εάν βρίσκεται στο ψυγείο, αφήστε το διάλυμα έγχυσης να επέλθει σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες οδηγίες αραιώσης και ενδοφλέβιας έγχυσης για 155 mg casirivimab και 155 mg imdevimab, 270 mg casirivimab και 270 mg imdevimab, 600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab ή 300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab

Ένδειξη	Μέγεθος του προγεμισμένου ασκού έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%)	Δόση του Ronapreve	Συνολικός Όγκος για 1 Δόση	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο και να εισαχθεί σε έναν προγεμισμένο ασκό έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) των 50-250 mL για συγχορήγηση	Ελάχιστος Χρόνος Έγχυσης
Θεραπεία (ασθενείς με βάρος 10 kg έως μικρότερο των 20 kg που δεν λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο)	50 mL, 100 mL, 150 mL,	155 mg casirivimab και 155 mg imdevimab	2,6 mL	1,3 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων casirivimab των 1.332 mg 1,3 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων imdevimab των 1.332 mg	2 ώρες
Θεραπεία (ασθενείς με βάρος 20 kg έως μικρότερο των 40 kg που δεν λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο)	50 mL, 100 mL, 150 mL, 250 mL,	270 mg casirivimab και 270 mg imdevimab	4,6 mL,	2,3 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων casirivimab των 1.332 mg 2,3 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων imdevimab των 1.332 mg	2 ώρες
	50 mL, 100 mL, 150 mL	600 mg casirivimab και	10 mL		20 λεπτά

Ένδειξη	Μέγεθος του προγεμισμένου ασκού έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/m (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%)	Δόση του Ronapreve	Συνολικός Όγκος για 1 Δόση	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο και να εισαχθεί σε έναν προγεμισμένο ασκό έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/m (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) των 50-250 mL για συγχορήγηση	Ελάχιστος Χρόνος Έγχυσης
Θεραπεία (ασθενείς με βάρος τουλάχιστον 40 kg που δεν λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο), Προφύλαξη μετά την έκθεση (εφάπαξ δόση), Προφύλαξη πριν την έκθεση (αρχική δόση)	250 mL	600 mg imdevimab		5 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων casirivimab των 1.332 mg 5 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων imdevimab των 1.332 mg	30 λεπτά
Προφύλαξη πριν την έκθεση (επαναληπτική δόση)	50 mL, 100 mL, 150 mL	300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab	5 mL	2,5 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων casirivimab των 1.332 mg	20 λεπτά
	250 mL			2,5 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων imdevimab των 1.332 mg	30 λεπτά

Πίνακας 2: Συνιστώμενες οδηγίες αραίωσης και ενδοφλέβιας έγχυσης για 4.000 mg casirivimab και 4.000 mg imdevimab

Ένδειξη	Μέγεθος του προγεμισμένου ασκού έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%)	Δόση του Ronapreve	Συνολικός Όγκος για 1 Δόση	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο και να εισαχθεί σε έναν προγεμισμένο ασκό έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) των 50-250 mL για συγχορήγηση	Ελάχιστος Χρόνος Έγχυσης
Θεραπεία (ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο)	250 mL*	4.000 mg casirivimab και 4.000 mg imdevimab	66,6 mL	11,1 mL από τρία φιαλίδια πολλαπλών δόσεων casirivimab των 1.332 mg 11,1 mL από τρία φιαλίδια πολλαπλών δόσεων imdevimab των 1.332 mg	1 ώρα

*Αναρροφήστε και απορρίψτε 66,6 mL από τον ασκό έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) πριν προσθέσετε casirivimab και imdevimab

Χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση

Το διάλυμα έγχυσης του Ronapreve θα πρέπει να χορηγείται από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής:

- Συγκεντρώστε τα συνιστώμενα υλικά για την έγχυση:
 - Σετ έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), από PVC με επικάλυψη πολυαιθυλενίου (PE) ή από πολυουρεθάνη (PU).
 - Τοποθετήστε σε σειρά ή προσθέστε στη γραμμή φίλτρο για ενδοφλέβια χορήγηση των 0,2 μm έως 5 μm, από πολυαιθεροσουλφόνη, πολυσουλφόνη ή πολυαμίδιο.
- Συνδέστε το σετ έγχυσης στον ασκό ενδοφλέβιας χορήγησης.
- Εκτελέστε αρχική πλήρωση του σετ έγχυσης.
- Χορηγήστε ολόκληρο το διάλυμα έγχυσης που βρίσκεται στον ασκό με αντλία ή βαρύτητα μέσω ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει ένα στείρο, σε σειρά ή πρόσθετο φίλτρο για ενδοφλέβια χορήγηση των 0,2 μm έως 5 μm, από πολυαιθεροσουλφόνη, πολυσουλφόνη ή πολυαμίδιο.
- Η έγχυση πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 20 λεπτών έως 2 ωρών. Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να επιβραδυνθεί, να διακοπεί προσωρινά ή να διακοπεί οριστικά εάν ο ασθενής εμφανίσει οποιαδήποτε σημεία συμβάντων που σχετίζονται με την έγχυση ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Το παρασκευασμένο διάλυμα έγχυσης δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν. Η συμβατότητα της ένεσης casirivimab και imdevimab με ενδοφλέβια διαλύματα και φαρμακευτικά προϊόντα άλλα εκτός από το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) δεν είναι γνωστή.
- Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, εκπλύνετε τη σωλήνωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή δεξτρόζης 50 mg/mL (5%) για να διασφαλίσετε τη χορήγηση της απαιτούμενης δόσης.

Προετοιμασία για Υποδόρια Ένεση

Αφαιρέστε το(τα) φιαλίδιο(α) casirivimab και imdevimab από το σημείο φύλαξης στο ψυγείο και αφήστε τα να επέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 20 λεπτά πριν από την προετοιμασία. Μην εκθέτετε σε άμεση θερμότητα. Μην ανακινείτε τα φιαλίδια.

Πριν από τη χορήγηση, ελέγξτε οπτικά το(α) φιαλίδιο(α) casirivimab και imdevimab για τυχόν ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό. Εάν παρατηρηθεί κάτι από τα δύο, το φιαλίδιο θα πρέπει να απορριφθεί και να αντικατασταθεί με ένα νέο φιαλίδιο. Το διάλυμα σε κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον και άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο.

1. Το Ronapreve θα πρέπει να προετοιμάζεται χρησιμοποιώντας τον κατάλληλο αριθμό σύριγγων (βλ. Πίνακα 3). Λάβετε σύριγγες από πολυπροπυλένιο των 3 mL ή 5 mL με σύνδεσμο luer και βελόνες μεταφοράς 21-gauge.
2. Χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα και βελόνα, αναρροφήστε τον κατάλληλο όγκο casirivimab και imdevimab από το κάθε ένα φιαλίδιο μέσα σε κάθε μία σύριγγα (βλ. Πίνακα 3) ώστε να έχετε συνολικά 4 σύριγγες για τη συνδυασμένη συνολική δόση των 1.200 mg και συνολικά 2 σύριγγες για τη συνδυασμένη συνολική δόση των 600 mg. Φυλάξτε τυχόν προϊόν που απομένει σύμφωνα με τις οδηγίες.
3. Αντικαταστήστε τη βελόνα μεταφοράς των 21-gauge με μια βελόνα των 25 ή των 27-gauge για υποδόρια ένεση.
4. Το προϊόν δεν περιέχει συντηρητικά και, συνεπώς, το προϊόν στις προετοιμασμένες σύριγγες θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν η άμεση χορήγηση δεν είναι εφικτή, φυλάξτε τις προετοιμασμένες σύριγγες casirivimab και imdevimab στους 2 °C έως 8 °C για έως και 72 ώρες και σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25 °C για έως και 24 ώρες. Εάν βρίσκονται στο ψυγείο, αφήστε τις σύριγγες να επέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 10 -15 λεπτά πριν από τη χορήγηση.

Πίνακας 3: Προετοιμασία των casirivimab 600 mg και imdevimab 600 mg ή casirivimab 300 mg και imdevimab 300 mg για υποδόρια ένεση

Ένδειξη	Δόση του Ronapreve	Συνολικός Όγκος για 1 Δόση	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο για την προετοιμασία 4 συρίγγων
Θεραπεία (ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 40 kg που δεν λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο), Προφύλαξη μετά την έκθεση (εφάπαξ δόση), Προφύλαξη πριν την έκθεση (αρχική δόση)	600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab	10 mL	2.5 mL (2x) από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων casirivimab των 1.332 mg 2.5 mL (2x) από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων imdevimab των 1.332 mg
Ένδειξη	Δόση του Ronapreve	Συνολικός Όγκος για 1 Δόση	Όγκος που πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε αντίστοιχο φιαλίδιο για την προετοιμασία 2 συρίγγων
Προφύλαξη πριν την έκθεση (επαναληπτική δόση)	300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab	5 mL	2,5 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων casirivimab των 1.332 mg 2,5 mL από ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων imdevimab των 1.332 mg

Χορήγηση για Υποδόρια Ένεση

- Για τη χορήγηση του Ronapreve σε δόση 1.200 mg (600 mg casirivimab και 600 mg imdevimab), συγκεντρώστε 4 σύριγγες (Πίνακας 3) και προετοιμαστείτε για τις υποδόριες ενέσεις.
- Για τη χορήγηση του Ronapreve σε δόση 600 mg (300 mg casirivimab και 300 mg imdevimab), συγκεντρώστε 2 σύριγγες (Πίνακας 3) και προετοιμαστείτε για τις υποδόριες ενέσεις.
- Λόγω του όγκου, οι υποδόριες ενέσεις του casirivimab και του imdevimab θα πρέπει να γίνονται διαδοχικά, σε διαφορετικά σημεία του σώματος (στα άνω μέρη του μηρού, στο εξωτερικό μέρος του άνω τμήματος των βραχιόνων ή στην κοιλιά, αποφεύγοντας την περιοχή 5 cm γύρω από τον ομφαλό και τη γραμμή της μέσης).

Παρακολούθηση και αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

- Παρακολουθήστε τον ασθενή για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση ή την ένεση, σύμφωνα με την τρέχουσα ιατρική πρακτική. Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί εάν ο ασθενής εκδηλώσει οποιοδήποτε σημείο συμβάντος που σχετίζεται με την έγχυση ή άλλα ανεπιθύμητα συμβάντα. Εάν εκδηλωθούν σημεία ή συμπτώματα κλινικά σημαντικής αντίδρασης υπερευαισθησίας ή αναφυλαξίας, διακόψτε άμεσα τη χορήγηση και ξεκινήστε κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή ή/και υποστηρικτική περίθαλψη.
- Αναφέρετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

Φύλαξη

- **Πριν από τη χρήση**, φυλάξτε τα φιαλίδια casirivimab και imdevimab σε ένα ψυγείο σε θερμοκρασία μεταξύ 2 °C έως 8 °C, έως ότου τα χρειαστείτε. Μην τα χρησιμοποιείτε μετά την παρέλευση της ημερομηνίας λήξης, η οποία αναγράφεται στα φιαλίδια/στα κουτιά μετά τη ΛΗΞΗ.
- Τα συμπυκνωμένα διαλύματα casirivimab και imdevimab είναι διαυγή έως ελαφρά οπαλίζοντα και άχρωμα έως ανοικτά κίτρινα διαλύματα.
- **Πριν από την αραίωση**, αφήστε τα φιαλίδια casirivimab και imdevimab να φθάσουν σε θερμοκρασία δωματίου (έως τους 25 °C).
- **Μετά τη αρχική διάτρηση του φιαλιδίου των 20 mL**, εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το προϊόν στο φιαλίδιο μπορεί να φυλαχθεί για 16 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου έως 25 °C ή για έως και 48 ώρες σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C). Πέρα από αυτά τα χρονικά όρια και τις συνθήκες, η φύλαξη σε μορφή έτοιμη για χρήση αποτελεί ευθύνη του χρήστη.
- **Όταν αραιωθεί**, το Ronapreve θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως. Εάν είναι απαραίτητο, οι ασκοί του αραιωμένου διαλύματος μπορούν να φυλαχθούν για έως 20 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως τους 25 °C) και σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C για έως και 72 ώρες. Από μικροβιολογικής άποψης, το παρασκευασμένο διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης του έτοιμου προς χρήση προϊόντος πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.