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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KAVIGALE 300 mg soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 300 mg di sipavibart in 2 mL (150 mg/mL).

Sipavibart è un anticorpo ricombinante a base di immunoglobuline (Ig) G1 umane, prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese hamster ovary,* CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 0,8 mg di polisorbato 80.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione (iniezione o infusione)

Soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla, pH 6,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

KAVIGALE è indicato per la profilassi pre-esposizione al COVID-19 negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg e immunocompromessi a causa di condizioni mediche o per l'assunzione di trattamenti immunosoppressivi.

KAVIGALE deve essere utilizzato secondo le raccomandazioni ufficiali, ove disponibili, e sulla base delle informazioni sull'attività di sipavibart contro le varianti virali attualmente circolanti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

KAVIGALE deve essere somministrato da un operatore sanitario.

La somministrazione deve avvenire in condizioni in cui sia possibile la gestione di reazioni di ipersensibilità di grado severo, come l'anafilassi. Dopo la somministrazione, i soggetti devono essere monitorati secondo la prassi medica locale.

Posologia

La dose raccomandata negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di peso corporeo di almeno 40 kg è di 300 mg di sipavibart somministrati come iniezione intramuscolare o infusione endovenosa.

Popolazioni speciali

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

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

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

Popolazione pediatrica
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con un peso corporeo di almeno 40 kg (vedere paragrafo 5.2).

La sicurezza e l'efficacia di sipavibart nei bambini di età inferiore ai 12 anni e nei bambini di età pari o superiore ai 12 anni ma con peso inferiore ai 40 kg non sono state stabilite. Dati non disponibili.

Modo di somministrazione

Per iniezione intramuscolare o infusione endovenosa.

Iniezione intramuscolare
Questo medicinale deve essere somministrato come singola iniezione intramuscolare nella parte anterolaterale della coscia.

Infusione endovenosa
Non è possibile somministrare altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.

Dopo l'infusione, il set di somministrazione deve essere lavato con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%) in quantità sufficiente per garantire la somministrazione della dose richiesta.

Infusione mediante una sacca per infusione
Dopo la diluizione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%), questo medicinale deve essere somministrato in infusione per gravità o con una pompa per infusione in circa 20 minuti utilizzando un set di somministrazione con un filtro in linea sterile a basso legame proteico da 0,2 o 0,22 micron.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Infusione non diluita mediante pompa a siringa
Questo medicinale deve essere somministrato mediante una pompa a siringa in infusione endovenosa non diluita da 2 mL (300 mg) nell'arco di almeno 6 minuti.

Se si verificano segni e sintomi di una reazione avversa correlata all'infusione (*Infusion related reactions*, IRR), l'infusione deve essere interrotta, rallentata o sospesa e devono essere somministrati medicinali appropriati e/o una terapia di supporto (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Resistenza antivirale

Sipavibart è stato progettato per essere efficace contro i ceppi precoci di omicron, con valori di IC_{50} di neutralizzazione dello pseudovirus compresi tra 3,6 ng/mL (variante XBB.1) e 25,0 ng/mL (variante BA.2.75). L'entità e la durata dell'efficacia protettiva contro i virus con IC_{50} moderatamente aumentata (ad es. JN.1, IC_{50} 83,1 ng/mL) sono ridotte e la rilevanza clinica di qualsiasi effetto profilattico non è chiara. A causa dell'assenza di attività neutralizzante *in vitro*, non si prevede che sipavibart fornisca alcuna protezione contro il COVID 19 sintomatico dovuto a varianti virali contenenti mutazioni F456L nella proteina spike (vedere paragrafo 5.1).

Le decisioni riguardanti l'uso di sipavibart per la prevenzione del COVID-19 dovrebbero tenere in considerazione le caratteristiche delle varianti virali di SARS-CoV-2 circolanti, inclusa la prevalenza geografica. L'attività di neutralizzazione *in vitro* di sipavibart contro le varianti virali di SARS-CoV-2 è mostrata nella Tabella 2 (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti trattati con sipavibart devono essere informati della possibilità che si verifichino infezioni *breakthrough*. Se si manifestano segni o sintomi di COVID-19 (i sintomi più comuni includono febbre, brividi, mal di gola, tosse, stanchezza e nuova perdita del gusto o dell'olfatto; i sintomi più gravi includono respirazione difficoltosa o respiro affannoso, perdita del linguaggio o della mobilità, confusione, e dolore toracico), consigliare ai soggetti interessati di richiedere immediatamente assistenza medica.

Ipersensibilità inclusa anafilassi

A seguito dell'uso di anticorpi monoclonali anti-immunoglobulina G1 (IgG1) umana, sono state osservate gravi reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi. Se si manifestano segni e sintomi di una reazione da ipersensibilità clinicamente significativa o di anafilassi, interrompere immediatamente la somministrazione e iniziare la terapia farmacologica appropriata e/o una terapia di supporto.

Reazioni correlate a infusione

Negli studi clinici, a seguito di somministrazione endovenosa di sipavibart, sono state osservate reazioni correlate a infusione di lieve entità (vedere paragrafo 4.8). Se si manifestano segni e sintomi di una reazione correlata a infusione, l'infusione deve essere interrotta, rallentata o sospesa e devono essere somministrati medicinali appropriati e/o una terapia di supporto.

Patologie da sanguinamento clinicamente significative

Come per qualsiasi altra iniezione intramuscolare, sipavibart deve essere somministrato con cautela ai soggetti affetti da trombocitopenia o altri disturbi della coagulazione.

Vaccini anti-COVID-19

La profilassi pre-esposizione con sipavibart non sostituisce la vaccinazione nei soggetti per i quali è raccomandata la vaccinazione contro il COVID-19.

Eccipiente con effetto noto

Questo medicinale contiene 0,8 mg di polisorbato 80 in ogni flaconcino. I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Non si prevede che sipavibart venga escreto per via renale o metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450 (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, sono improbabili interazioni con medicinali concomitanti escreti per via renale o che sono substrati, induttori o inibitori degli enzimi del citocromo P450.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sugli effetti dell'uso di sipavibart nelle donne in gravidanza.

Non sono stati condotti studi non clinici sulla tossicità riproduttiva relativi a sipavibart. In uno studio sulla CROSS-reattività dei tessuti con sipavibart, non è stato rilevato alcun legame con il tessuto fetale umano o con i tessuti riproduttivi.

È noto che gli anticorpi IgG1 umani attraversano la barriera placentare; pertanto, sipavibart potrebbe essere trasferito dalla madre al feto in via di sviluppo. Non è noto se il potenziale trasferimento placentare di sipavibart fornisca alcun beneficio di trattamento o rischio per il feto in via di sviluppo.

Sipavibart deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio per la madre supera il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se sipavibart venga escreto nel latte materno. Negli esseri umani, l'escrezione di anticorpi IgG nel latte materno avviene durante i primi giorni dopo la nascita, per poi diminuire a basse concentrazioni subito dopo. Di conseguenza, un rischio per i lattanti non può essere escluso durante questo breve periodo. Successivamente, se clinicamente necessario, sipavibart potrà essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di sipavibart sulla fertilità umana.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nei pazienti a cui è stato somministrato sipavibart attraverso iniezione intramuscolare, le reazioni avverse più comuni sono state reazioni in sede di iniezione (5,6%) e da ipersensibilità (1,9%). Nei pazienti che hanno ricevuto sipavibart attraverso infusione endovenosa, le reazioni avverse più comuni sono state reazioni in sede di infusione (1,9%) e reazioni correlate a infusione (1,9%).

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 1 sono riportate le reazioni avverse identificate negli studi clinici.

Le reazioni avverse nella Tabella 1 sono elencate secondo la classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA (*System Organ Class*, SOC). All'interno di ogni SOC, i termini preferiti sono ordinati in base alla frequenza decrescente e poi in base alla serietà decrescente. Le frequenze della manifestazione delle reazioni avverse sono definite come: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Tabella delle reazioni avverse

SOC secondo MedDRA	Termine preferito MedDRA	Frequenza
Somministrazione intramuscolare		
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità[a]	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di iniezione[b]	Comune
Somministrazione endovenosa		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di infusione[c]	Comune
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Reazione correlata a infusione[d]	Comune

[a] Inclusi i seguenti termini preferiti: prurito, eritema, ipersensibilità, orticaria, dermatite allergica, eruzione da farmaci, eruzione cutanea e ipotensione.

[b] Inclusi i seguenti termini preferiti: dolore in sede di iniezione, lividura in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, emorragia in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione, ematoma in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, parestesia in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, eruzione cutanea in sede di iniezione, alterazione del colore in sede di iniezione, calore in sede di iniezione, fastidio in sede di iniezione e infiammazione in sede di iniezione.

[c] Inclusi i seguenti termini preferiti: lividura in sede di infusione, dolore in sede di infusione, prurito in sede di infusione, eritema in sede di infusione, stravaso in sede di infusione e tumefazione in sede di infusione.

[d] Inclusi i seguenti sintomi: nausea, artralgia, cefalea, piressia, brividi, dispepsia, dolore, ipotensione, vampate alla faccia, tosse, fastidio al torace, capogiro e respiro affannoso.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità
Le reazioni di ipersensibilità si sono verificate entro 14 giorni dalla somministrazione, sono state di gravità da lieve a moderata e la maggior parte si è risolta entro pochi giorni.

Reazioni in sede di iniezione
Le reazioni in sede di iniezione si sono verificate entro 7 giorni dalla somministrazione, sono state di gravità lieve e la maggior parte si è risolta entro pochi giorni.

Reazioni in sede di infusione
Le reazioni in sede di infusione si sono verificate entro 7 giorni dalla somministrazione, sono state di gravità da lieve a moderata e si sono risolte entro pochi giorni.

Reazioni correlate a infusione
Le reazioni correlate a infusione si sono verificate durante o nello stesso giorno dell'infusione, sono state di gravità da lieve a moderata e si sono risolte entro pochi giorni.

Popolazione pediatrica

Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza per i pazienti pediatrici di età compresa tra ≥ 12 anni e < 18 anni (n = 8). Non sono disponibili dati per i pazienti pediatrici di età < 12 anni. Il profilo di sicurezza nei partecipanti pediatrici di età pari o superiore ai 12 anni era simile al profilo di sicurezza dei partecipanti adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio di sipavibart.

Negli studi clinici, dosi di sipavibart fino a 1 200 mg sono state somministrate per via endovenosa senza tossicità dose-limitante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sieri immuni e immunoglobuline, anticorpi monoclonali antivirali, codice ATC: J06BD09

Meccanismo d'azione

Sipavibart è un anticorpo monoclonale IgG1 umano ricombinante che fornisce immunizzazione passiva legandosi al dominio di legame del recettore (*receptor binding domain*, RBD) della proteina spike del SARS-CoV-2. Sipavibart è un farmaco ad azione prolungata, con sostituzioni di aminoacidi per prolungare l'emivita degli anticorpi (YTE), ridurre la funzione effettrice degli anticorpi e il potenziale rischio di potenziamento della malattia anticorpo-dipendente (TM). Sipavibart si lega al RBD della proteina spike del SARS-CoV-2 (BA.2) con costante di dissociazione all'equilibrio KD = 20,95 pM, bloccando il legame del RBD al recettore umano ACE2. Ciò determina il blocco dell'ingresso del virus.

Attività antivirale

In un test di neutralizzazione dello pseudovirus SARS-CoV-2, sipavibart ha mostrato attività antivirale attraverso la neutralizzazione diretta.

Resistenza antivirale

La valutazione della suscettibilità alla neutralizzazione delle varianti identificate attraverso la sorveglianza globale e nei partecipanti che hanno ricevuto sipavibart è in corso.

L'attività neutralizzante di sipavibart contro le varianti dello pseudovirus SARS-CoV-2 è mostrata nella Tabella 2.

Tabella 2 Dati sulla neutralizzazione di sipavibart contro le varianti SARS-CoV-2 con modello di pseudovirus

Variante con sostituzioni di proteine spike		Sostituzioni RBD caratteristiche testate	Riduzione della sensibilità[a]	IC_{50} (ng/mL)
Variante Pango (origine)	Etichetta OMS		Pseudovirus[b]	
BA.2 (Più Paesi)	Omicron BA.2	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	0,8	10,7
BA.4/5 (Più Paesi)	Omicron BA.4/5	T19I:del24-26:A27S:del69-70: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	0,4	4,7
BQ.1 (Nigeria)	Omicron BQ.1	T19I:del24-26:A27S:del69-70: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	0,9	11,6
BQ.1.1 (Più Paesi)	Omicron BQ.1.1	T19I:del24-26:A27S:del69-70: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	0,7	9,2
XBB (Più Paesi)	Omicron XBB	T19I:del24-26: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	0,3	3,8

Variante con sostituzioni di proteine spike		Sostituzioni RBD caratteristiche testate	Riduzione della sensibilità[a]	IC_{50} (ng/mL)
Variante Pango (origine)	Etichetta OMS		Pseudovirus[b]	
XBB.1 (Più Paesi)	Omicron XBB.1	T19I:del24-26:A27S:V83A: G142D: Y144-:H146Q:Q183E: V213E:G252V: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	0,3	3,6
XBB.1.5/XBB. 1.9 (Più Paesi)	Omicron XBB.1.5/ XBB.1.9	T19I:L24S:del25-27:V83A: G142D:del144:H146Q:Q183E: V213E:G252V:G339H:R346T: L368I:S371F:S373P:S375F: T376A:D405N:R408S:K417N: N440K:V445P:G446S:N460K: S477N:T478K:E484A:S486P: F490S:Q498R:N501Y:Y505H: D614G:H655Y:N679K:P681H: N764K:D796Y:Q954H:N969K	0,4	5,8
XBB.1.16 (India)	Omicron XBB.1.16	T19I:del24-26:A27S:V83A: G142D: Y144-:H146Q:E180V: Q183E:V213E:G252V:G339H: R346T:L368I:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N:R408S: K417N:N440K:V445P:G446S: N460K:S477N:T478R,E484A: F486P:F490S:Q498R:N501Y :Y505H:D614G:H655Y:N679K :P681H:N764K:D796Y:Q954H :N969	0,1	1,3
XBB.2.3 (Più Paesi)	Omicron XBB.2.3	T19I:L24-:P25-:P26-:A27S: V83A:G142D:Y144-:H146Q: Q183E:V213E:D253G:G339H: R346T:L368I:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N:R408S: K417N:N440K:V445P:G446S: N460K:S477N:T478K:E484A: F486P:F490S:Q498R:N501Y: Y505H:P521S:D614G:H655Y: N679K:P681H:N764K:D796Y: Q954H:N969K	0,3	3,4
XBB.1.5.10/E G.5 (Più Paesi)	Omicron XBB.1.5. 10/EG.5	XBB.1.5 + F456L	> 50 volte	> 1 000[c]
EG.5.1 (Più Paesi)	Omicron EG.5.1	XBB.1.5 + Q52H + F456L	> 50 volte	> 1 000[c]

Variante con sostituzioni di proteine spike		Sostituzioni RBD caratteristiche testate	Riduzione della sensibilità[a]	IC_{50} (ng/mL)
Variante Pango (origine)	Etichetta OMS		Pseudovirus[b]	
BA.2.86[d] (Più Paesi)	Omicron BA.2.86	T19I:R21T:L24-:P25-:P26-:A27S:S50L:H69-:V70-:V127F:G142D:Y144-:F157S:R158G:N211-:L212I:V213G:L216F:H245N:A264D:I332V:G339H: K356T:S371F:S373P:S375F:T376A:R403K:D405N:R408S:K417N:N440K:V445H:G446S:N450D:L452W:N460K:S477N:T478K:N481K:V483-:E484K:F486P:Q498R:N501Y:Y505H:E554K:A570V:D614G:P621S:H655Y:I670V:N679K:P681R:N764K:D796Y:S939F:Q954H:N969K:P1143L	0,3	3,8
JN.1 (Più Paesi)	Omicron JN.1	T19I:R21T:L24-:P25-:P26-:A27S:S50L:H69-:V70-:V127F:G142D:Y144-:F157S:R158G:N211-:L212I:V213G: L216F:H245N:A264D:I332V:G339H:K356T:S371F:S373P:S375F:T376A:R403K:D405N:R408S:K417N:N440K:V445H:G446S:N450D:L452W:L455S:N460K:S477N:T478K:N481K:V483-:E484K:F486P:Q498R:N501Y:Y505H:E554K:A570V:D614G:P621S:H655Y:I670V:N679K:P681R:N764K:D796Y:S939F:Q954H:N969K:P1143L	6,2	83,1
KP.2, KP.3, LB.1, KP.3.1.1 (Più Paesi)	Molteplici	Mutazione determinante: F456L	> 50 volte[c]	> 1 000[c,e]
BA.3.2[f] (Più Paesi)	Omicron BA.3	G339Y:A348P:K356T:S371F:S373P:S375F:R403K:D405N:R408S:K417N: A435S:N440R:V445A:G446D:L452W:N460K:S477N:T478N:E484K:G496S:Q498R:N501Y:K529N	6,9	93,2

[a] Intervallo di riduzione della potenza *in vitro* attraverso diverse serie di sostituzioni concomitanti e/o laboratori di analisi che utilizzano test al livello di ricerca; variazione media della concentrazione inibitoria massima al 50% (IC_{50}) dell'anticorpo monoclonale necessaria per una riduzione del 50% dell'infezione rispetto al ceppo di riferimento ancestrale (Wuhan D614G).
[b] Pseudovirus che esprimono l'intera variante proteica spike del SARS-CoV-2 e singole sostituzioni caratteristiche della spike.
[c] Sipavibart non è considerato attivo contro questa variante.
[d] BA.2.86 include BA.2.86, BA.2.86.1, JN.2 e JN.3 che hanno la stessa sequenza della proteina spike del SARS-CoV-2.
[e] Presunta IC_{50} basata sulla presenza della mutazione F456L nella variante.
[f] BA.3.2 include una famiglia di varianti che hanno la stessa sequenza della proteina spike del SARS-CoV-2.

Immunogenicità

Nei partecipanti con dati ADA valutabili, gli anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) dovuti al trattamento sono stati raramente rilevati (0,8% (5/611)). Non è stata osservata alcuna prova dell'impatto dell'ADA sulla farmacocinetica, sull'efficacia o sulla sicurezza. Tuttavia, i dati sono ancora limitati.

Efficacia clinica

Studio principale SUPERNOVA, coorte principale

Lo studio principale SUPERNOVA, coorte principale, è uno studio clinico di Fase III, randomizzato (1:1), in doppio cieco, controllato con comparatore che studia sipavibart per la profilassi pre-esposizione al COVID-19 in adulti immunocompromessi e adolescenti immunocompromessi di età ≥ 12 anni. Questo studio è iniziato a marzo 2023 e l'analisi primaria è datata aprile 2024, durante un periodo in cui circolavano varianti miste, tra cui varianti sia sensibili che non sensibili. L'analisi finale è datata giugno 2025, dopo il completamento di tutte le visite in studio dei partecipanti.

Un totale di 1 669 adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni e di peso corporeo di almeno 40 kg sono stati randomizzati a ricevere una dose singola di sipavibart da 300 mg tramite iniezione intramuscolare e 1 666 sono stati randomizzati a ricevere un comparatore (tixagevimab 300 mg + cilgavimab 300 mg o placebo). I partecipanti hanno ricevuto una seconda dose di sipavibart da 300 mg o placebo 6 mesi dopo la dose iniziale. Lo studio ha escluso i partecipanti che avevano ricevuto il vaccino COVID-19 o quelli con un'anamnesi di infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio o tramite test rapido nei 3 mesi precedenti la prima visita. Nell'analisi provvisoria, il tempo di *follow-up* mediano dopo la seconda dose è stato di 61 giorni (intervallo da 1 a 180 giorni).

I dati demografici di base erano bilanciati tra i gruppi di trattamento con sipavibart e quelli di confronto. L'età media era di 60 anni [il 36,3% aveva 65 anni o più, 15 partecipanti avevano un'età compresa tra 12 e meno di 18 anni (inclusi 8 dei quali avevano ricevuto sipavibart)], il 56,8% dei partecipanti era di sesso femminile, il 74,1% era caucasico, il 6,5% era asiatico, il 12,1% era nero/afroamericano e il 21,5% era ispanico/latino. Tutti i partecipanti presentavano almeno una condizione di immunocompromissione, tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo:

- assunzione di farmaci immunosoppressori (74,3%)
- neoplasia ematologica (15,3%)
- immunodeficienze secondarie moderate/severe (prevalentemente emodialisi) (15,1%)
- trapianto di organo solido (14,2%)
- entro un anno dal trattamento con terapie di deplezione delle cellule B (13,3%)
- tumore solido in trattamento (3,4%)
- trapianto di cellule staminali emopoietiche (2,0%)
- immunodeficienze primarie moderate/severe (1,6%)
- infezione da HIV avanzata o non trattata (1,1%) e
- riceventi terapia con cellule T con recettore antigenico chimerico (0,3%)

Lo studio ha incluso due *endpoint* primari di efficacia, confrontando l'efficacia di sipavibart con un farmaco di confronto nella prevenzione del COVID-19 sintomatico (1) causato da qualsiasi variante di SARS-CoV-2 fino a 181 giorni dopo l'ultima dose confermata da RT-PCR e (2) attribuibile a varianti corrispondenti (varianti che non contengono la mutazione F456L in base ai dati di sequenziamento virale e che si prevede siano sensibili a sipavibart) fino a 181 giorni dopo l'ultima dose confermata da RT-PCR. Per ciascuno dei doppi obiettivi primari *(dual primary endpoints)*, è stato eseguito un test di superiorità per confrontare il rischio relativo di COVID-19 sintomatico tra i bracci di trattamento.

Nella Tabella 3 è presentata la riduzione del rischio relativo in cui gli eventi sono stati conteggiati indipendentemente dalla ricezione di vaccini / medicinali anti-COVID-19 o dall'apertura del cieco.

Tabella 3 Riduzione del rischio relativo di COVID-19 sintomatico sulla base dell'analisi primaria

	N	**Numero di eventi, n (%)**	**Riduzione del rischio relativo, % (IC)[b]**
Endpoint primario complessivo di efficacia a 6 mesi dalla somministrazione			29,9% (IC al 95%: 13,4; 43,3)
Sipavibart	1 649	151 (9,2%)	
Comparatore[a]	1 631	207 (12,7%)	
Obiettivo primario di efficacia *(primary efficacy endpoint)* della variante abbinata a 6 mesi dalla somministrazione			35,3% (IC al 95%: 12,7; 52,0)
Sipavibart	1 649	72 (4,4%)	
Comparatore[a]	1 631	108 (6,6%)	

IC = Intervallo di Confidenza, N = numero di partecipanti all'analisi.

[a] Il comparatore era tixagevimab + cilgavimab o placebo.

[b] Non controllato dalla molteplicità

All'analisi finale, nel periodo di sei mesi successivo a una dose intramuscolare di 300 mg, sipavibart ha dimostrato una riduzione complessiva del rischio del 22,1% (IC al 95%: 7,1; 34,7) per tutte le varianti (229/1649 [13,9%] eventi nel braccio trattato con sipavibart rispetto a 281/1631 [17,2%] nel braccio di confronto). Per l'analisi abbinata non-F456L, nel periodo di sei mesi successivo a una dose intramuscolare di 300 mg, sipavibart ha dimostrato una riduzione complessiva del rischio del 32,4% (IC al 95%: 9,4; 49,5) (78/1649 [4,7%] eventi nel braccio trattato con sipavibart rispetto a 112/1631 [6,9%] nel braccio di confronto). Il tempo mediano di controllo (*follow-up*) dopo la seconda dose è stato di 267 giorni (intervallo da 5 a 358 giorni).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con sipavibart in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per profilassi pre-esposizione al COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito di una dose singola, sipavibart ha dimostrato un aumento dell'esposizione sierica approssimativamente proporzionale alla dose, con dosi aumentate nell'intervallo da 300 mg a 600 mg per iniezione intramuscolare o da 300 mg a 1 200 mg per infusione endovenosa.

Assorbimento

Dopo una singola dose intramuscolare di sipavibart da 300 mg nella parte anterolaterale della coscia, la media geometrica (coefficiente di variazione geometrico (CV%)) della concentrazione sierica massima (C_{max}) di sipavibart è stata di 49,7 (26,8%) µg/mL. Il tempo mediano (intervallo) per raggiungere la C_{max} è stato di 7,1 (3,0; 53) giorni.

Dopo somministrazione intramuscolare di 300 mg nella parte anterolaterale della coscia, la biodisponibilità assoluta di sipavibart era del 61,6%.

Dopo la prima e la seconda dose di 300 mg di sipavibart somministrate per via intramuscolare nella parte anterolaterale della coscia, le concentrazioni sieriche medie geometriche di sipavibart (CV%) a un mese dalla somministrazione erano rispettivamente di 30,1 (35,9%) µg/mL e 33,0 (50,8%) µg/mL. Le dosi sono state somministrate a distanza di 6 mesi.

Dopo una singola infusione di 300 mg e 1 200 mg di sipavibart (velocità di infusione: 50 mg/min), la media geometrica (CV%) della concentrazione sierica di sipavibart a 20 minuti dall'infusione era rispettivamente di 101,6 (11,5%) µg/mL e 452,1 (40,0%) µg/mL.

Distribuzione

Dopo una singola somministrazione intramuscolare di 300 mg nella parte anterolaterale della coscia, il volume di distribuzione apparente medio geometrico (CV%) per sipavibart era di 5,8 (16,8%) L.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, per sipavibart, dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione centrale e periferico stimato (errore standard relativo, RSE%) per sipavibart era, rispettivamente, di 4,6 (1,3%) L e 0,4 (19,6%) L.

Biotrasformazione

Si ritiene che sipavibart venga degradato in piccoli peptidi e componenti amminoacidici attraverso percorsi catabolici, allo stesso modo degli anticorpi IgG endogeni.

Eliminazione

Dopo una singola dose intramuscolare da 300 mg nella parte anterolaterale della coscia, la *clearance* media geometrica (CV%) di sipavibart è stata di 0,052 (43,3%) L/giorno e l'emivita di eliminazione terminale media stimata (deviazione standard) di sipavibart è stata di 81,5 (23,6) giorni.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica della popolazione, la *clearance* stimata (RSE%) di sipavibart dopo somministrazione endovenosa è stata di 0,044 (0,9%) L/giorno.

Popolazioni speciali

Compromissione renale
Non sono stati condotti studi specifici per esaminare gli effetti dell'insufficienza renale sulla farmacocinetica di sipavibart.

Sipavibart ha un peso molecolare (*molecular weight,* MW) di circa 148 kDa e non si ritiene che venga escreto intatto nelle urine. Non si ritiene che l'insufficienza renale influisca in modo significativo sull'esposizione a sipavibart. Allo stesso modo, non si ritiene che la dialisi abbia un impatto sulla farmacocinetica.

Compromissione epatica
Non sono stati condotti studi specifici per esaminare gli effetti dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di sipavibart.

Si ritiene che sipavibart venga catabolizzato da più tessuti attraverso la degradazione proteolitica in aminoacidi e il riciclaggio in altre proteine, pertanto non si prevede che l'insufficienza epatica influisca sulla farmacocinetica di sipavibart.

Anziani
L'esposizione a sipavibart negli adulti più anziani di età ≥ 65 anni (n = 225) è stata paragonabile a quella negli adulti più giovani di età compresa tra 18 e < 65 anni (n = 333).

Popolazione pediatrica
Si ritiene che il regime posologico raccomandato determini esposizioni sieriche di sipavibart comparabili negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che pesano almeno 40 kg rispetto a quelle osservate negli adulti, poiché negli studi clinici con sipavibart sono stati inclusi adulti con peso corporeo simile.

Altre popolazioni speciali
Non sono state rilevate differenze clinicamente significative nell'esposizione sierica al sipavibart in base a sesso, età (dai 12 anni ai 85 anni), razza o etnia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Con sipavibart, non sono stati condotti studi di cancerogenesi, mutagenesi e tossicologia riproduttiva.

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi sul legame tissutale e di uno studio di tossicità a dosi ripetute su scimmie *cynomolgus*, compresa la valutazione della farmacologia di sicurezza e della tollerabilità locale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Arginina cloridrato
Polisorbato 80 (E 433)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

3 anni

Stabilità in uso delle siringhe preparate e delle sacche per infusione preparate

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperature comprese tra 2°C e 8°C e per 4 ore fino a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di preparazione non escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non superano le 24 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C e le 4 ore fino a 25°C, a meno che la preparazione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare. Non agitare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione delle siringhe preparate e delle sacche per infusione preparate, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2 mL di soluzione iniettabile o per infusione in un flaconcino di vetro trasparente chiuso da un tappo elastomerico clorobutilico sigillato con una chiusura a strappo in alluminio verde chiaro.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

KAVIGALE è disponibile in flaconcini monodose. KAVIGALE può essere somministrato tramite iniezione intramuscolare o tramite infusione endovenosa utilizzando una sacca per infusione contenente soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%) o una pompa a siringa. La soluzione iniettabile o per infusione deve essere preparata e somministrata da un operatore sanitario, utilizzando una tecnica asettica come segue:

<u>Preparazione della soluzione prima della somministrazione</u>

1. Rimuovere il flaconcino dal frigorifero.

2. Ispezionare visivamente il flaconcino per verificare la presenza di particelle o alterazione del colore. La soluzione è da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla. Smaltire il flaconcino se la soluzione è torbida, scolorita o se si osservano particelle visibili. Non agitare il flaconcino.

Per le condizioni di conservazione della siringa preparata o della sacca per infusione preparata, vedere paragrafo 6.3.

<u>Iniezione intramuscolare</u>

1. Prelevare 2 mL dal flaconcino in una siringa.

2. Somministrare l'iniezione intramuscolare nella parte anterolaterale della coscia.

<u>Infusione endovenosa – sacca per infusione o pompa a siringa</u>

Preparazione della soluzione

1. Prelevare 2 mL dal flaconcino e preparare una miscela per infusione trasferendola in una sacca per infusione da 50 mL o 100 mL contenente una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%), oppure somministrare utilizzando una pompa a siringa (vedere sotto).

2. Non congelare o agitare la soluzione.

Somministrazione – sacca per infusione

1. Non somministrare contemporaneamente altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.

2. Somministrare la soluzione per infusione per via endovenosa tramite pompa per infusione o per gravità nell'arco di tempo di circa 20 minuti attraverso una linea endovenosa contenente un filtro in linea sterile a basso legame proteico da 0,2 o 0,22 micron.

3. Una volta completata l'infusione, lavare il tubo con una quantità sufficiente di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%) per garantire la somministrazione della dose richiesta.

Somministrazione – pompa a siringa

1. Somministrare 2 mL (300 mg) come infusione endovenosa non diluita utilizzando una pompa a siringa nell'arco di almeno 6 minuti.

2. Dopo aver somministrato l'intero contenuto della siringa, lavare il set di somministrazione con un volume sufficiente di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%) per garantire che sia stata somministrata la dose completa.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1900/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 gennaio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11 giugno 2026

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