

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Společné balení dvou samostatných jednorázových 300mg injekčních lahviček

Jedna injekční lahvička s kasirivimabem obsahuje 300 mg kasirivimabu ve 2,5 ml roztoku (120 mg/ml).

Jedna injekční lahvička s imdevimabem obsahuje 300 mg imdevimabu ve 2,5 ml roztoku (120 mg/ml).

Kasirivimab a imdevimab jsou dvě rekombinantní lidské monoklonální IgG1 protilátky vyráběné rekombinantní DNA technologií v ovariálních buňkách křečička čínského.

Pomocné látky se známým účinkem

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý až mírně opalescentní a bezbarvý až nažloutlý roztok s pH 6,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ronapreve je indikován:

- k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří nevyžadují oxygenoterapii a kteří mají zvýšené riziko progresse do těžké formy onemocnění covid-19.
- k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří podstupují oxygenoterapii a kteří mají negativní výsledek testu na protilátky SARS-CoV-2.
- k prevenci onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg.

Při použití přípravku Ronapreve je třeba vzít v úvahu informace o aktivitě přípravku Ronapreve proti variantám hodných pozornosti/zájmu. Viz body 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek má být podáván v prostředí, které umožňuje léčbu těžkých hypersenzitivních reakcí, jako je anafylaxe. Po podání je třeba pacienta sledovat podle místní lékařské praxe.

Dávkování

Léčba

Dávka u pacientů, kteří nevyžadují oxygenoterapii, je 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných formou jediné intravenózní infuze nebo formou subkutánní injekce (viz tabulky 1 a 3). Viz body 4.4 a 5.1. Pouze u těchto pacientů je třeba kasirivimab s imdevimabem podat do 7 dnů od nástupu příznaků onemocnění covid-19.

Dávka u pacientů, kteří vyžadují oxygenoterapii (včetně nízkoprůtokové a vysokoprůtokové kyslíkové terapie, mechanické ventilace nebo extrakorporální membránové oxygenace (ECMO)), je 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu podaných jednorázovou intravenózní infuzí (viz tabulka 2 v SmPC přípravku Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Viz bod 5.1.

Prevence

Postexpoziční profylaxe

Dávkování u dospělých pacientů a u dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg je 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných formou jediné intravenózní infuze nebo formou subkutánní injekce (viz tabulky 1 a 3).

Kasirivimab s imdevimabem je třeba podat společně co nejdříve po kontaktu s covid-19.

Preexpoziční profylaxe

Počáteční dávka u dospělých pacientů a u dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg je 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných formou jediné intravenózní infuze nebo formou subkutánní injekce (viz tabulky 1 a 3). Následné dávky 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu lze podávat formou jediné intravenózní infuze nebo formou subkutánní injekce každé 4 týdny, dokud bude profylaxe zapotřebí. K opakovanému podání delšímu než 24 týdnů (6 dávek) nejsou k dispozici žádné údaje.

Vynechaná dávka

Při vynechání dávky přípravku Ronapreve u opakovaného podání (preexpoziční profylaxe) podejte vynechanou dávku co nejdříve. Pak upravte plán podání tak, aby se zachoval odpovídající interval mezi dávkami.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Nevyžaduje se žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Nevyžaduje se žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Nevyžaduje se žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kasirivimabu a imdevimabu u dětí ve věku do 12 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek je určen pouze k intravenóznímu nebo subkutánnímu podání.

Intravenózní infuze

Podrobné pokyny k přípravě a podání přípravku Ronapreve viz bod 6.6.

Tabulka 1: Pokyny k doporučenému ředění a k podání 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu nebo 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu intravenózní infuzí

Indikace	Objem předplněného infuzního vaku obsahujícího (0,9%) roztok chloridu sodného (9 mg/ml) nebo (5%) roztok glukózy (50 mg/ml)	Dávka přípravku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, který je třeba odebrat z jednotlivých injekčních lahviček a přidat do jednoho 50–250ml infuzního vaku obsahujícího (0,9%) roztok chloridu sodného (9 mg/ml) nebo (5%) roztok glukózy (50 mg/ml) ke společnému podání	Minimální délka infuze
Léčba (pacienti, kteří nevyžadují oxygenoterapii), postexpoziční profylaxe (jedna dávka), preexpoziční profylaxe (úvodní dávka)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	2,5 ml ze dvou jednorázových 300mg injekčních lahviček s kasirivimabem	20 minut
	250 ml			2,5 ml ze dvou jednorázových 300mg injekčních lahviček s imdevimabem	30 minut
Preexpoziční profylaxe (opakovaná dávka)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jedné jednorázové 300mg injekční lahvičky s kasirivimabem	20 minut
	250 ml			2,5 ml z jedné jednorázové 300mg injekční lahvičky s imdevimabem	30 minut

Tabulka 2: Pokyny k doporučenému ředění a k podání 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu intravenózní infuzí

Indikace	Objem předplněného infuzního vaku obsahujícího (0,9%) roztok chloridu sodného (9 mg/ml) nebo (5%) roztok glukózy (50 mg/ml)	Dávka přípravku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, který je třeba odebrat z jednotlivých injekčních lahviček a přidat do jednoho 50–250ml infuzního vaku obsahujícího (0,9%) roztok chloridu sodného (9 mg/ml) nebo (5%) roztok glukózy (50 mg/ml) ke společnému podání	Minimální délka infuze
Léčba (pacienti, kteří vyžadují oxygenoterapii)	250 ml*	4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu	66,6 ml	Celkem 33,3 ml kasirivimabu z jednorázových 300mg injekčních lahviček Celkem 33,3 ml imdevimabu z jednorázových 300mg injekčních lahviček <i>Viz také SmPC přípravku Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml</i>	60 minut

* Před podáním kasirivimabu a imdevimabu odeberte z infuzního vaku 66,6 ml (0,9%) roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml a odebraný roztok zlikvidujte.

Jestliže se u pacienta vyskytnou jakékoliv projevy reakce na infuzi nebo jiné nežádoucí účinky, lze infuzi zpomalit, přerušit nebo ukončit (viz bod 4.4).

Subkutánní injekce

Podrobné pokyny k přípravě a podání přípravku Ronapreve viz bod 6.6.

Subkutánní injekce kasirivimabu a imdevimabu se aplikují postupně v různých místech aplikace (na horní části stehna, vnější části paže nebo na břicho kromě vzdálenosti 5 cm od pupku a pasu).

Tabulka 3: Příprava 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu nebo 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu pro subkutánní injekci

Indikace	Dávka přípravku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, který je třeba odebrat z jednotlivých injekčních lahviček k přípravě 4 injekčních stříkaček
Léčba (pacienti, kteří nevyžadují oxygenoterapii), postexpoziční profylaxe (jedna dávka), preexpoziční profylaxe (úvodní dávka)	600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	2,5 ml ze dvou jednorázových 300mg injekčních lahviček s kasirivimabem 2,5 ml ze dvou jednorázových 300mg injekčních lahviček s imdevimabem
Indikace	Dávka přípravku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, který je třeba odebrat z jednotlivých injekčních lahviček k přípravě 2 injekčních stříkaček
Preexpoziční profylaxe (opakovaná dávka)	300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jedné jednorázové 300mg injekční lahvičky s kasirivimabem 2,5 ml z jedné jednorázové 300mg injekční lahvičky s imdevimabem

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Aktivita proti variantám SARS-CoV-2

Při rozhodování ohledně použití přípravku Ronapreve k léčbě nebo profylaxi je třeba vzít v úvahu dostupné informace o vlastnostech cirkulujících virů SARS-CoV-2, včetně regionálních nebo geografických rozdílů a dostupných informací o vzorcích citlivosti na přípravek Ronapreve. Viz bod 5.1.

Jsou-li k dispozici údaje o molekulárním testování nebo sekvenování, je třeba vzít v úvahu při výběru antivirové léčby vyloučení variant SARS-CoV-2, u kterých byla prokázána snížená citlivost na přípravek Ronapreve.

Subkutánní podání k léčbě onemocnění covid-19

Klinická účinnost přípravku Ronapreve podaného subkutánně k léčbě onemocnění covid-19 nebyla v klinických studiích hodnocena (viz bod 5.1). Farmakokinetika kasirivimabu a imdevimabu během prvních 48 hodin po subkutánním podání 600 mg jednotlivých monoklonálních protilátek naznačuje nižší sérové expozice ve srovnání s intravenózním podáním stejné dávky. Není známo, zda rozdíly v počáteční systémové expozici vedou k rozdílům v klinické účinnosti. Doporučuje se, aby subkutánní forma podání byla použita pouze tehdy, pokud intravenózní podání není možné a vedlo by ke zpoždění léčby.

Hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe

Při podání kasirivimabu a imdevimabu byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe (viz bod 4.8). Při známkách nebo příznacích klinicky významné hypersenzitivní reakce nebo anafylaxe okamžitě přerušete podávání a zahajte vhodnou léčbu a/nebo podpůrnou terapii.

Byly pozorovány případy konvulzivní synkopy po intravenózním a subkutánním podání (viz bod 4.8). Konvulzivní synkopu je třeba odlišit od epileptických záchvatů a řešit ji na základě klinických indikací.

Reakce související s infuzí

Při intravenózním podání kasirivimabu a imdevimabu byly pozorovány reakce související s infuzí.

Reakce související s infuzí zjištěné v klinických studiích byly nejčastěji středně těžké a typicky k nim docházelo během infuze nebo do 24 hodin od infuze. K často hlášeným známkám a příznakům těchto reakcí patřila nauzea, zimnice, závrať (nebo synkopa), vyrážka, kopřivka, pruritus, tachypnoe a návaly horka. Mohou se ale vyskytnout i závažné nebo život ohrožující reakce související s infuzí, které mohou mít jiné známky a příznaky.

Při reakci související s infuzí lze infuzi přerušit, zpomalit nebo zastavit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. Kasirivimab a imdevimab jsou monoklonální protilátky, které nejsou vylučovány ledvinami ani metabolizovány enzymy ze skupiny cytochromů P450; interakce se souběžně užívanými léčivými přípravky, které jsou vylučovány ledvinami nebo které jsou substráty, induktory nebo inhibitory enzymů ze skupiny cytochromů P450, proto nejsou pravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání kasirivimabu a imdevimabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nebyly provedeny. Je známo, že lidské protilátky třídy IgG1 procházejí placentou. Není známo, zda případný přenos kasirivimabu a imdevimab představuje přínos nebo riziko pro vývoj plodu. Kasirivimab a imdevimab jsou ale přímo cílené na spike protein viru SARS-CoV-2 a vzhledem k absenci křížové reakce v reprodukčních nebo fetálních tkáních ve studiích křížové reaktivity se nepředpokládá výskyt nežádoucích účinků na vyvíjející se plod. Přípravek Ronapreve lze během těhotenství používat pouze tehdy, jestliže možný přínos převáží možné riziko pro matku a plod po zvážení všech souvisejících zdravotních faktorů. Jestliže pacientka během léčby přípravkem Ronapreve otěhotní, je třeba ji informovat, že není známo žádné potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se kasirivimab a imdevimab vylučují do lidského mateřského mléka, IgG matky ale prokazatelně přecházejí do mléka během prvních dnů po porodu. Vzhledem k tomu, že kasirivimab a imdevimab jsou přímo cílené na spike protein viru SARS-CoV-2 a vzhledem k nízké systémové absorpci po perorálním podání protilátek lze v klinicky indikovaných případech zvážit podání přípravku Ronapreve během kojení.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ronapreve nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích byly kasirivimab a imdevimab podány celkem 8 596 pacientům (6 173 intravenózní cestou a 2 423 subkutánní cestou).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou hypersenzitivní reakce, které zahrnují reakce související s infuzí a reakce v místě injekce.

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Nežádoucí účinky v tabulce 4 jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a četnosti. Kategorie četnosti jsou vymezeny takto: velmi časté ($\geq 1/10$ pacientů); časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientů); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$ pacientů); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$ pacientů); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$ pacientů).

Tabulka 4: Tabulkový přehled nežádoucích účinků z klinických studií a postmarketingového sledování

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost výskytu
Intravenózní podání		
Poruchy imunitního systému	Anafylaxe	vzácné
	Hypersenzitivita	vzácné
Poruchy nervového systému	Závrat [*] Konvulzivní synkopa	méně časté není známo
Cévní poruchy	Návaly horka [*]	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Tachypnoe [*]	méně časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea [*]	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Pruritus [*]	méně časté
	Vyrážka [*]	méně časté
	Kopřivka [*]	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zimnice [*]	méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce související s infuzí	méně časté
Subkutánní podání		
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfadenopatie	méně časté
Poruchy nervového systému	Závrat [†]	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Pruritus ^{1*}	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce ¹	časté

¹ Reakce v místě injekce zahrnují erytém, pruritus, ekchymózu, edém, bolest, citlivost, kopřivku a konvulzivní synkopy.

* V některých případech byly reakce související s infuzí a reakce v místě vpichu hlášeny jako samostatné nežádoucí účinky

Pediatrická populace

Intravenózní podání

Ve studii RECOVERY byly kasirivimab a imdevimab podány 4 dospívajícím pacientům ve věku ≥ 12 let a < 18 let. Bezpečnostní profil zjištěný v této omezené populaci byl podobný jako u dospělých pacientů.

Subkutánní podání

Ve studii COV-2069 byly kasirivimab a imdevimab podány 66 dospívajícím pacientům ve věku ≥ 12 let a < 18 let. Zjištěný bezpečnostní profil byl podobný jako u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly podány dávky až do 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu. Nad tyto dávky nejsou k dispozici žádné údaje.

Pro případ předávkování kasirivimabem a imdevimabem není k dispozici žádné známé specifické antidotum. Při předávkování je třeba použít obecná podpůrná opatření včetně měření životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hyperimunní séra a imunoglobuliny, antivirové monoklonální protilátky. ATC kód: J06BD07.

Mechanismus účinku

Kasirivimab (IgG1 κ) a imdevimab (IgG1 λ) jsou dvě rekombinantní lidské monoklonální protilátky bez modifikace v oblastech Fc. Kasirivimab a imdevimab se váží na nepřekrývající se epitopy vazebné domény receptoru (RBD) spike proteinu viru SARS-CoV-2. Tím blokují vazbu RBD na lidský receptor ACE2 a brání vstupu viru do buňky.

Protivirový účinek *in vitro*

V neutralizačním testu viru SARS-CoV-2 s buňkami Vero E6 kasirivimab, imdevimab a kombinace kasirivimab + imdevimab neutralizovaly virus SARS-CoV-2 (izolát USA-WA1/2020) s hodnotou EC₅₀ (v uvedeném pořadí) 37,4 pM (0,006 μ g/ml), 42,1 pM (0,006 μ g/ml) a 31,0 pM (0,005 μ g/ml).

Rezistence

Existuje možné riziko selhání léčby z důvodu vytvoření variant viru rezistentních na kombinaci kasirivimab + imdevimab.

Neutralizační účinek kasirivimabu, imdevimabu a kombinace kasirivimabu + imdevimabu byla hodnocena s variantami S proteinu včetně známých variant hodných pozornosti/zájmu (VOC/VOI - Variants of Concern/Interest), variant identifikovaných v únikových studiích *in vitro* a variant z veřejně dostupných údajů o genomu viru SARS-CoV-2 získaných z Globální iniciativy pro sdílení všech údajů o chřipce (GISAID). Neutralizační účinek kasirivimabu a imdevimabu vůči variantám hodným pozornosti/zájmu je uveden v tabulce 5.

Tabulka 5: Údaje o schopnosti samotného kasirivimabu, samotného imdevimabu a kombinace kasirivimab + imdevimab neutralizovat pseudotypizované částice podobné virům (VLP) kódující úplné sekvence nebo hlavní substituce klíčových variant proteinů viru SARS-CoV-2 hodných pozornosti/zájmu*

Linie se substitucemi spike proteinu	Klíčové testované substituce	Snížená citlivost vůči kombinaci kasirivimab + imdevimab	Snížená citlivost vůči samotnému kasirivimabu	Snížená citlivost vůči samotnému imdevimabu
B.1.1.7 (původem z UK/alfa)	Úplný S protein ^a	beze změny ^e	beze změny ^e	beze změny ^e
B.1.351 (původem z Jižní Afriky/beta)	Úplný S protein ^b	beze změny ^e	45x	beze změny ^e
P.1 (původem z Brazílie/gama)	Úplný S protein ^c	beze změny ^e	418x	beze změny ^e
B.1.427/B.1.429 (původem z Kalifornie/epsilon)	L452R	beze změny ^e	beze změny ^e	beze změny ^e
B.1.526 (původem z New Yorku/iota) ^e	E484K	beze změny ^e	25x	beze změny ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (původem z Indie/kappa)	L452R+E484Q	beze změny ^e	7x	beze změny ^e
B.1.617.2 (původem z Indie/delta)	L452R+T478K	beze změny ^e	beze změny ^e	beze změny ^e
AY.1/AY.2g (původem z Indie/delta [+K417N])	K417N+L452R+ T478Kd	beze změny ^e	9x	beze změny ^e
B.1.621/B.1.621.1 (původem z Kolumbie/mi)	R346K, E484K, N501Y	beze změny ^e	23x	beze změny ^e
C.37 (původem z Peru /lambda)	L452Q+F490S	beze změny ^e	beze změny ^e	beze změny ^e
B.1.1.529/BA.1 (omikron)	Úplný S protein ^h	>1013x	>1732x	>754x

^a Test zahrnoval pseudotypizované VLP exprimující úplnou variantu spike proteinu. Ve variantě byly zjištěny následující změny ve srovnání s nemutovaným spike proteinem: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Byly testovány pseudotypizované VLP exprimující úplnou variantu spike proteinu. Ve variantě byly zjištěny následující změny ve srovnání s nemutovaným spike proteinem: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Byly testovány pseudotypizované VLP exprimující úplnou variantu spike proteinu. Ve variantě byly zjištěny následující změny ve srovnání s nemutovaným spike proteinem: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d AY.1: byly testovány pseudotypizované VLP exprimující úplnou variantu spike proteinu. Ve variantě byly zjištěny následující změny ve srovnání s nemutovaným spike proteinem: T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

^e Beze změny: ≤ 5násobný pokles citlivosti.

^f Ne všechny izoláty linie původem z New Yorku obsahovaly substituci E484K (údaje z února 2021).

^g Běžně označované jako „delta plus“.

^h Test zahrnoval pseudotypizované VLP exprimující úplnou variantu spike proteinu. Ve variantě byly zjištěny následující změny ve srovnání s nemutovaným spike proteinem: 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.

* Varianty hodné pozornosti/zájmu vymezené Centrem pro kontrolu a prevenci onemocnění (CDC, 2021)

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

Tabulka 6 uvádí úplný přehled autentických variant viru SARS-CoV-2 hodných pozornosti/zájmu hodnocených na citlivost na samotný kasirivimab, na samotný imdevimab a na kombinaci kasirivimab + imdevimab.

Tabulka 6: Údaje o schopnosti samotného kasirivimabu, samotného imdevimabu a kombinace kasirivimab + imdevimab neutralizovat autentické varianty viru SARS-CoV-2 hodné pozornosti/zájmu

Linie se substitucí spike proteinu	Snížená citlivost vůči kombinaci kasirivimab + imdevimab	Snížená citlivost vůči samotnému kasirivimabu	Snížená citlivost vůči samotnému imdevimabu
B.1.1.7 (původem z UK/alfa)	beze změny ^a	beze změny ^a	beze změny ^a
B.1.351 (původem z Jižní Afriky/beta)	beze změny ^a	5x	beze změny ^a
P.1 (původem z Brazílie/alfa)	beze změny ^a	371x	beze změny ^a
B.1.617.1 (původem z Indie/kappa)	beze změny ^a	6x	beze změny ^a
B.1.617.2 (původem z Indie/delta)	beze změny ^a	beze změny ^a	beze změny ^a

^a Beze změny: ≤ 5 násobný pokles citlivosti.

Klinická účinnost

Léčba onemocnění covid-19

COV-2067

COV-2067 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie hodnotící kasirivimab a imdevimab v léčbě pacientů s onemocněním covid-19 (symptomatickým s průkazem viru SARS-CoV-2 pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce s reverzní transkripcí [RT-qPCR]) nevyžadujících oxygenoterapii a se zvýšeným rizikem progresu do závažné formy onemocnění.

Do kohorty 1 fáze 3 studie byli nejméně do 7 dnů od nástupu příznaků randomizováni pacienti bez předchozího očkování proti viru SARS-CoV-2 k podání jediné intravenózní infuze 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu (n = 1 347), 1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu (n = 2 036) nebo placebo (n = 2 009).

Subjekty zařazené v kohortě 1 fáze 3 měli nejméně jeden protokolem stanovený rizikový faktor vzniku těžkého onemocnění covid-19 (věk > 50 let, obezita definovaná jako BMI ≥ 30 kg/m², kardiovaskulární onemocnění včetně hypertenze, chronické plicní onemocnění včetně astmatu, diabetes mellitus typu 1 a 2, chronické onemocnění ledvin včetně pacientů na dialýze, chronické onemocnění jater, těhotenství a imunosuprimování).

Medián věku byl 50 let (13,1 % pacientů bylo ve věku nad 65 let) a 51,4 % pacientů byly ženy. Výchozí demografické údaje a charakteristika onemocnění byly dobře vyváženy mezi skupinami s kasirivimabem a imdevimabem a skupinou s placebem.

Primárním cílovým parametrem bylo zastoupení pacientů s ≥ 1 hospitalizací kvůli onemocnění covid-19 nebo úmrtím z jakékoliv příčiny do dne 29.

Tabulka 7: Přehled výsledků pro primární cílový parametr fáze 3 studie COV-2067

	1 200 mg i.v.	Placebo	2 400 mg i.v.	Placebo
	n = 1 192	n = 1 193	n = 1 812	n = 1 790
Pacienti v populaci mFAS s ≥ 1 hospitalizací kvůli onemocnění covid-19 nebo úmrtím do dne 29				
Snížení rizika	72,5 % (p < 0,0001)		70,9 % (p < 0,0001)	
Počet pacientů s příhodou	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

Populace pro modifikovanou analýzu celého souboru (mFAS) zahrnovala pacienty s pozitivním výsledkem testu RT-qPCR na virus SARS-CoV-2 ve sčtu z nosohltanu při randomizaci a nejméně s jedním rizikovým faktorem těžkého onemocnění covid-19.

Medián doby do odeznění příznaků, kterou pacienti zaznamenávali do studijního deníku, byl 10 dnů u pacientů léčených oběma dávkami kasirivimabu a imdevimabu ve srovnání se 13 dny u pacientů s placebem (p < 0,0001).

Studie RECOVERY

RECOVERY je probíhající multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná, otevřená platformová studie hodnotící účinnost a bezpečnost možností léčby hospitalizovaných pacientů s onemocněním covid-19. Do studie RECOVERY byli zařazeni hospitalizovaní pacienti nevyžadující oxygenoterapii, vyžadující podání nízko- nebo vysokoprůtokového kyslíku, neinvazivní nebo invazivní ventilaci a extrakorporální membránovou oxygenaci (ECMO). Ve studii bylo randomizováno 9 785 pacientů ve Spojeném království k jednorázové i.v. infuzi 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu plus standardní léčbě (n = 4 839) nebo k samotné standardní léčbě (n = 4 946; dále jen „standardní léčba“). Pacienti mohli kromě běžné standardní léčby podstoupit 0 až 4 léčby.

Pacienti s klinicky suspektní nebo laboratorně prokázanou infekcí virem SARS-CoV-2 byli zařazováni bez ohledu na potřebu respirační podpory. K definování analyzované populace byly použity výsledky výchozích sérologických testů.

Výchozí průměrný věk byl 62 let (30 % pacientů bylo ve věku nejméně 70 let, 11 pacientů byli dospívající ve věku ≥ 12 let a < 18 let) a 63 % pacientů byli muži. Výchozí demografické údaje a charakteristika onemocnění byly dobře vyváženy mezi skupinou s kasirivimabem a imdevimabem a skupinou se samotnou standardní léčbou. Pacienti byli do studie zařazeni ve chvíli, kdy varianta B.1.1.7 (alfa) byla ve Spojeném království dominantní. Respirační podpora poskytnutá pacientům zahrnovala 7 % bez oxygenoterapie, 61 % s oxygenoterapií, 26 % na neinvazivní ventilaci a 6 % na invazivní ventilaci (včetně 17 pacientů na ECMO). U pacientů, kteří byli na vstupu séronegativní, 10 % na vstupu nevyžadovalo oxygenoterapii, 66 % bylo na čistém kyslíku, 21 % na neinvazivní ventilaci a 2 % na invazivní ventilaci (včetně jednoho pacienta na ECMO). Přibližně 94 % pacientů dostávalo kortikosteroidy jako součást základní standardní léčby.

Primárním cílovým parametrem byla 28denní celková mortalita u všech randomizovaných pacientů s výchozí séronegativitou. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8: Přehled výsledků cílového parametru ve studii RECOVERY

	4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu (intravenózně) plus standardní léčba	Samotná standardní léčba
	n = 1 633	n = 1 520
28denní celková mortalita u séronegativních subjektů		
Počet subjektů s celkovou mortalitou (%)	396 (24 %)	452 (30 %)
Poměr incidencí (95% CI)	0,79 (0,69 – 0,91); (p = 0,0009)	

U séropozitivních pacientů byla 28denní celková mortalita 16 % (410/2 636) v rameni s kasirivimabem a imdevimabem a 15 % (384/2 636) v rameni se standardní léčbou (poměr četnosti = 1,09 [95% CI = 0,94 – 1,25]).

U séronegativních pacientů ve věku ≥ 80 let byla 28denní mortalita v rameni s kasirivimabem a imdevimabem 54,5 % (126/231) a v rameni se samotnou standardní léčbou 57,5 % (134/233) (poměr četnosti = 0,97 [95% CI = 0,76 – 1,25]). Statistické testy sekundárního cílového parametru byly provedeny nehierarchicky, a jsou proto považovány za deskriptivní.

Sekundární cílový parametr propuštění z nemocnice do 28 dnů byl častěji dosažen u celé randomizované séronegativní populace léčené kasirivimabem a imdevimabem ve srovnání se samotnou standardní léčbou (64 % vs. 58 %; poměr četnosti = 1,19 [95% CI = 1,09 – 1,31]) s mediánem délky hospitalizace kratším o 4 dny (13 dnů vs. 17 dnů).

V celé randomizované séronegativní populaci nevyžadující výchozí invazivní mechanickou ventilaci byla léčba kasirivimabem a imdevimabem spojena s nižším rizikem progresu ke kompozitnímu cílovému parametru invazivní mechanická ventilace nebo úmrtí (31 % vs. 37 %; poměr rizik = 0,83 [95% CI = 0,75 – 0,92]).

COV-2066

COV-2066 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná klinická studie hodnotící kasirivimab a imdevimab k léčbě hospitalizovaných pacientů s onemocněním covid-19 na nízkoprůtokovém kyslíku (např. kyslíková maska nebo nosní kanyla) nebo bez oxygenoterapie. V této studii fáze 2/3 bylo 1 197 pacientů s pozitivním výsledkem výchozího testu RT-qPCR na SARS-CoV-2 randomizováno v poměru 1:1:1 k jediné intravenózní infuzi 1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu (n = 406), 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu (n = 398) nebo placebo (n = 393); všichni pacienti dostali kasirivimab a imdevimab nebo placebo jako přídatnou léčbu ke standardní léčbě onemocnění covid-19. Celková velikost vzorku byla menší než plánovaná velikost kvůli předčasnému ukončení studie po několikaměsíčním nízkém počtu zařazených pacientů. Celkově byly zjištěny podobné účinky u pacientů nevyžadujících oxygenoterapii nebo nízkoprůtokové podání kyslíku pro dávky kasirivimabu a imdevimabu 2 400 mg a kasirivimabu a imdevimabu 8 000 mg; to naznačuje absenci účinku hodnocených dávek u této populace. Při analýze účinnosti ve srovnání s placebem byly tyto skupiny s hodnocenými dávkami sloučeny.

Výchozí medián věku byl 62 let (44 % pacientů bylo ve věku 65 let a více) a 54 % pacientů byli muži, 43 % pacientů bylo séronegativních, 48 % bylo séropozitivních a u 9 % nebyla sérologie známa. Výchozí respirační podpora poskytovaná pacientům zahrnovala 44 % bez oxygenoterapie a 56 % na nízkoprůtokovém kyslíku. Před randomizací dostalo přibližně 33 % pacientů remdesivir a 50 % systémové kortikosteroidy v rámci základní standardní léčby. Výchozí demografické údaje a charakteristika onemocnění byly dobře vyváženy mezi léčebnými skupinami s kasirivimabem a imdevimabem a placebem.

Primárním virologickým cílovým parametrem účinnosti byl časově vážený průměr (TWA) denní změny oproti výchozí hodnotě virové nálože (\log_{10} kopií/ml) do dne 7 měřený pomocí RT-qPCR ve vzorcích stěru z nosohltanu u séronegativních pacientů s pozitivním výsledkem výchozího testu

RT-qPCR na SARS-CoV-2. Léčba kasirivimabem a imdevimabem ve společné skupině s hodnocenými dávkami vedla ke statisticky významnému snížení průměrné (průměr stanovený metodou nejmenších čtverců [LS]) virové nálože (\log_{10} kopií/ml) ve srovnání s placebem ($-0,28 \log_{10}$ kopií/ml/den pro kasirivimab a imdevimab; $p = 0,0172$).

Primárním klinickým cílovým parametrem bylo zastoupení pacientů, kteří zemřeli nebo vyžadovali mechanickou ventilaci, v populaci s pozitivním výsledkem testu RT-qPCR na SARS-CoV-2.

Léčba kasirivimabem a imdevimabem ve společné skupině s hodnocenými dávkami vedla k nižšímu zastoupení pacientů s vyšší virovou náloží, kteří zemřeli nebo vyžadovali mechanickou ventilaci, ode dne 6 do dne 29; cílový parametr ale nedosáhl statistického významu (snížení relativního rizika [RRR] = 25,5 % [95% CI = -16,2 % – 52,2 %]; $p = 0,2048$).

Léčba kasirivimabem a imdevimabem ve společné skupině s hodnocenými dávkami vedla ke 47,1% RRR (95% CI = 10,2 % – 68,8 %) v populaci séronegativních pacientů, kteří zemřeli nebo vyžadovali mechanickou ventilaci, ode dne 6 do dne 29.

V post hoc analýze všech randomizovaných séronegativních pacientů ve věku ≥ 80 let byla mortalita ze všech příčin ode dne 1 do dne 29 18,1 % (19/105 pacientů) v rameni s kasirivimabem+imdevimabem (kombinované dávky) a 30,0 % (18/60 pacientů) v rameni s placebem (poměr rizik 0,60 [95% CI: 0,34 – 1,06]).

Prevence onemocnění covid-19

COV-2069 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie hodnotící subkutánně podávaný kasirivimab 600 mg a imdevimab 600 mg ve srovnání s placebem v prevenci onemocnění covid-19 u asymptomatických osob ze společné domácnosti se symptomatickým pacientem s infekcí virem SARS-CoV-2 (indexové případy). Pacienti dosud nebyli očkovaní proti viru SARS-CoV-2.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 do skupiny s kasirivimabem a imdevimabem nebo do skupiny s placebem do 96 hodin od odběru prvního vzorku indexového případu pozitivního na virus SARS-CoV-2 (RT-qPCR).

Randomizovaní pacienti s výchozím negativním výsledkem RT-qPCR testu na virus SARS-CoV-2 byli zařazeni do kohorty A a pacienti s pozitivním výsledkem RT-qPCR testu na virus SARS-CoV-2 byli zařazeni do kohorty B.

Kohorta A

Populace pro primární analýzu zahrnovala pacienty, kteří měli negativní test RT-qPCR na virus SARS-CoV-2 a výchozí séronegativitu. Pacienti se séropozitivitou nebo s neurčitou/chybějící výchozí sérologií byli z primární analýzy účinnosti vyloučeni.

Populace pro primární analýzu měla výchozí medián věku 44 let (9 % pacientů bylo ve věku nad 65 let) a 54 % pacientů byly ženy. Výchozí demografické údaje a charakteristika onemocnění byly dobře vyváženy mezi skupinami s kasirivimabem a imdevimabem a skupinou s placebem.

Primárním cílovým parametrem bylo zastoupení pacientů, kteří do dne 29 onemocněli symptomatickým onemocněním covid-19 potvrzeným testem RT-qPCR. Došlo ke statisticky významnému 81% snížení rizika onemocnění covid-19 při léčbě kasirivimabem a imdevimabem ve srovnání s placebem. Analýza citlivosti, která zahrnovala všechny subjekty s negativním výchozím testem RT-qPCR bez ohledu na sérologický stav, prokázala statisticky významné 82% snížení rizika onemocnění covid-19 pro kasirivimab a imdevimab ve srovnání s placebem.

Tabulka 9: Primární analýza ve studii COV-2069, kohorta A

	Kasirivimab a imdevimab (jediná dávka 1 200 mg)	Placebo
Populace pro primární analýzu: výchozí séronegativita	n = 753	n = 752
Riziko onemocnění covid-19		
Do dne 29 (primární cílový parametr)		
Neupravené snížení rizika (upravený poměr pravděpodobnosti, hodnota p) ¹	81 % (0,17; p < 0,0001)	
Počet pacientů s příhodou	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

¹ Interval spolehlivosti (CI) s hodnotou p vycházejí z poměru pravděpodobnosti (skupina s kasirivimabem a imdevimabem vs. skupina s placebem) s použitím modelu logistické regrese s fixními kategorickými účinky léčebná skupina, věková skupina (věk v letech ≥ 12 až < 50 vs. ≥ 50) a region (USA vs. jiný než USA).

Kohorta B

Populace pro primární analýzu zahrnovala pacienty bez příznaků, kteří měli pozitivní test RT-qPCR na virus SARS-CoV-2 a výchozí séronegativitu.

Populace pro primární analýzu měla výchozí medián věku 40 let (11 % pacientů bylo ve věku nad 65 let) a 55 % pacientů byly ženy. Výchozí demografické údaje a charakteristika onemocnění byly dobře vyváženy mezi skupinami s kasirivimabem a imdevimabem a skupinou s placebem.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo zastoupení pacientů, kteří do dne 29 onemocněli onemocněním covid-19 potvrzeným testem RT-qPCR. Ve skupině s kasirivimabem a imdevimabem bylo zjištěno 31% snížení rizika onemocnění covid-19 ve srovnání s placebem. Analýza citlivosti, která zahrnovala všechny pacienty s pozitivním výchozím testem RT-qPCR bez ohledu na sérologický stav, prokázala 35% snížení rizika onemocnění covid-19 s průkazem pomoci RT-qPCR pro kasirivimab a imdevimab ve srovnání s placebem.

Tabulka 10: Primární analýza ve studii COV-2069, kohorta B

	Kasirivimab a imdevimab (jediná dávka 1 200 mg)	Placebo
Populace pro primární analýzu: výchozí séronegativita	n = 100	n = 104
Riziko onemocnění covid-19		
Celkové snížení rizika do dne 29 (primární cílový parametr)		
Neupravené snížení rizika (upravený poměr pravděpodobnosti, hodnota p) ¹	31 % (0,54; p = 0,0380)	
Počet pacientů s příhodou	29 (29 %)	44 (42,3 %)

¹ Interval spolehlivosti (CI) s hodnotou p vycházejí z poměru pravděpodobnosti (skupina s kasirivimabem a imdevimabem vs. skupina s placebem) s použitím modelu logistické regrese s fixními kategorickými účinky léčebná skupina, věková skupina (věk v letech ≥ 12 až < 50 vs. ≥ 50) a region (USA vs. jiný než USA).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) kasirivimabu i imdevimabu hodnocená v klinických studiích byla lineární a úměrná dávce po intravenózním (rozmezí dávek jednotlivých monoklonálních protilátek od 150 do 4 000 mg) i po subkutánním (dávky 300 a 600 mg jednotlivých monoklonálních protilátek) podání.

Průměrné vrcholové hodnoty koncentrace (C_{max}), plochy pod křivkou ode dne 0 do dne 28 (AUC_{0-28}) a koncentrace 28 dnů po podání (C_{28}) pro kasirivimab a imdevimab po jediné intravenózní vs. jediné subkutánní dávce 1 200 mg (600 mg jednotlivých monoklonálních protilátek) byly srovnatelné (182,7 mg/l resp. 1 754,9 mg.den/l resp. 37,9 mg/l pro kasirivimab a 181,7 mg/l resp. 1 600,8 mg.den/l resp. 27,3 mg/l pro imdevimab v případě intravenózní dávky vs. 52,5 mg/l resp. 1 121,7 mg.den/l resp. 30,5 mg/l pro kasirivimab a 49,2 mg/l resp. 1 016,9 mg.den/l resp. 25,9 mg/l pro imdevimab v případě subkutánní dávky).

V režimu intravenózního podání dávky 8 000 mg (4 000 mg každé jednotlivé monoklonální protilátky) u pacientů, kteří vyžadovali oxygenoterapii, byla průměrná vrcholová koncentrace (C_{max}), plocha pod křivkou ode dne 0 do dne 28 (AUC_{0-28}) a koncentrace 28 dnů po dávce (C_{28}) pro kasirivimab a imdevimab 1 046 mg/l, 9 280 mg.den/l, resp. 165,2 mg/l pro kasirivimab a 1 132 mg/l, 8 789 mg.den/l, resp. 136,2 mg/l pro imdevimab po jednorázové intravenózní dávce.

Medián predikovaných údolních koncentrací v séru v rovnovážném stavu při preexpozici profylaxi v intravenózním a subkutánním režimu s měsíčním podáním 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu a následující (úvodní) dávkou 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu je podobný průměrným sérovým koncentracím ve dnu 29 po jediné subkutánní dávce kasirivimabu a imdevimabu 1 200 mg (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu).

Absorpce

Podání jediné intravenózní dávky kasirivimabu a imdevimabu vede k dosažení vrcholových sérových koncentrací na konci infuze. Medián (interval) doby do maximální sérové koncentrace kasirivimabu a imdevimabu (t_{max}) po jediné subkutánní dávce 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu je 6,7 (rozmezí 3,4 – 13,6) dne, resp. 6,6 (rozmezí 3,4 – 13,6) dne. Odhadovaná biologická dostupnost kasirivimabu a imdevimabu po jediné subkutánní dávce 600 mg jednotlivých monoklonálních protilátek je 71,8 %, resp. 71,7 %.

Distribuce

Celkový distribuční objem odhadovaný na základě populační farmakokinetické analýzy byl 7,072 l pro kasirivimab a 7,183 l pro imdevimab.

Biotransformace

Předpokládá se, že se kasirivimab a imdevimab jako lidské monoklonální protilátky třídy IgG1 budou štěpit katabolickými pochody na malé peptidy a aminokyseliny stejným způsobem jako endogenní IgG.

Eliminace

Průměrné (5.; 95. percentil) poločasy eliminace ze séra po dávce 600 mg jednotlivých monoklonálních protilátek byly 29,8 (16,4; 43,1) dnů pro kasirivimab, resp. 26,2 (16,9; 35,6) dnů pro imdevimab. Průměrné (5.; 95. percentil) clearance byly 0,188 (0,11; 0,30) pro kasirivimab a 0,227 (0,15; 0,35) pro imdevimab.

U pacientů, kteří vyžadovali oxygenoterapii, byly průměrné (5.; 95. percentil) poločasy eliminace ze séra po dávce 4 000 mg jednotlivých monoklonálních protilátek 21,9 (12,4; 36,9) dnů pro kasirivimab, resp. 18,8 (11,7; 29,4) dnů pro imdevimab. Průměrné (5.; 95. percentil) clearance byly 0,303 (0,156; 0,514) pro kasirivimab a 0,347 (0,188; 0,566) pro imdevimab.

Pediatrická populace

Průměr ± směrodatná odchylka koncentrace na konci podání a 28 dnů po podání jediné intravenózní dávky 1 200 mg dospívajícím pacientům s onemocněním covid-19 (ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg ve studii COV-2067) byly $172 \pm 96,9$ mg/l a $54,3 \pm 17,7$ mg/l pro kasirivimab a 183 ± 101 mg/l a $45,3 \pm 13,1$ mg/l pro imdevimab.

Průměr ± směrodatná odchylka koncentrace 28 dnů po podání jediné subkutánní dávky 1 200 mg dospívajícím bez onemocnění virem SARS-CoV -2 (ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg ve studii COV-2069) byly $44,9 \pm 14,7$ mg/l pro kasirivimab a $36,5 \pm 13,2$ mg/l pro imdevimab.

Farmakokinetika kasirivimabu a imdevimabu u dětí ve věku do 12 let nebyla dosud stanovena.

Farmakokinetika kasirivimabu a imdevimabu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let, kteří vyžadují oxygenoterapii, nebyla dosud stanovena.

Starší pacienti

V populační PK analýze nepředstavoval věk (18 až 96 let) významnou kovariantu pro PK kasirivimabu ani imdevimabu.

Porucha funkce ledvin

U kasirivimabu a imdevimabu se vzhledem k molekulové hmotnosti (> 69 kDa) nepředpokládá významné vylučování ledvinami.

Porucha funkce jater

U kasirivimabu a imdevimabu se nepředpokládá významné vylučování jaterní cestou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie karcinogenity, genotoxicity a reprodukční toxicity kasirivimabu a imdevimabu nebyly prováděny. U protilátek, jako jsou kasirivimab a imdevimab, se nepředpokládá genotoxický ani karcinogenní potenciál. Ve studiích křížové reaktivity v tkáních s kasirivimabem a imdevimabem prováděné s lidskými a opičími dospělými tkáněmi a s tkáněmi lidského plodu nebyla zjištěna žádná vazba.

V toxikologické studii s makaky jávskými nepředstavovaly zjištěné jaterní nálezy (mírné přechodné vzestupy koncentrací AST a ALT) nežádoucí účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin

Monohydrát histidin-hydrochloridu

Polysorbát 80

Sacharóza

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 2 roky

Společné balení dvou samostatných jednorázových 300mg injekčních lahviček

Po počátečním propíchnutí: léčivý přípravek je třeba použít okamžitě a veškerý zbytek je třeba zlikvidovat.

Naředěný roztok k intravenóznímu podání

Roztok v injekční lahvičce je třeba před podáním naředit. Připravený infuzní roztok je určen k okamžitému použití. Chemická a fyzikální stabilita připraveného infuzního roztoku byla prokázána po dobu 20 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) a 72 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit

okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Pokud byl infuzní vak uchováván v chladničce, po vyjmutí z chladničky je třeba intravenózní infuzní vak před podáním nechat přibližně 30 minut ekvilibrovat na pokojovou teplotu.

Uchovávání injekčních stříkaček k subkutánnímu podání

Připravené injekční stříkačky je třeba okamžitě aplikovat. Chemická a fyzikální stabilita připravené injekční stříkačky byla prokázána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) a 72 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Není-li přípravek aplikován okamžitě, doba a podmínky uchovávání před aplikací jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud příprava neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Pokud byly injekční stříkačky uchovávány v chladničce, po vyjmutí z chladničky je třeba je před podáním nechat přibližně 10 až 15 minut ekvilibrovat na pokojovou teplotu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičkou netřepejte.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky pro uchovávání po naředění léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Ronapreve se dodává v 6ml čirých injekčních lahvičkách ze skla třídy 1.

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekční/infuzní roztok, jednorázové injekční lahvičky

Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku od každé protilátky:

Balení dvou čirých 6ml injekčních lahviček ze skla třídy I s butylovou pryžovou zátkou obsahující jednu injekční lahvičku s 2,5 ml roztoku s obsahem 300 mg kasirivimabu a jednu injekční lahvičku s 2,5 ml roztoku s obsahem 300 mg imdevimabu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava přípravku Ronapreve k intravenózní infuzi

Přípravek Ronapreve má být připravován zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky:

1. Vyjměte injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem z chladničky a nechte je ekvilibrovat na pokojovou teplotu po dobu přibližně 20 minut.
 - Injekční lahvičky nevystavujte přímému teplu.
 - Injekčními lahvičkami netřepejte.
2. Před podáním injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem vizuálně zkontrolujte na přítomnost pevných částic a změnu barvy. V případě přítomnosti pevných částic nebo změny barvy je třeba injekční lahvičku zlikvidovat a použít novou injekční lahvičku.
 - Roztok v jednotlivých injekčních lahvičkách musí být čirý až slabě opalescentní, bezbarvý až nažloutlý.
3. Připravte si předplněný intravenózní infuzní vak (vyrobený z polyvinylchloridu [PVC] nebo polyolefinu [PO]) s obsahem buď 50 ml, 100 ml, 150 ml, nebo 250 ml (0,9%) roztoku chloridu sodného pro injekci o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztoku glukózy pro injekci o koncentraci 50 mg/ml.

4. Pomocí sterilní injekční stříkačky s jehlou odeberte z jednotlivých injekčních lahviček s kasirivimabem a imdevimabem odpovídající objem roztoku a vstříkněte ho do předplněného infuzního vaku s obsahem (0,9%) roztoku chloridu sodného pro injekci o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztoku glukózy pro injekci o koncentraci 50 mg/ml (viz bod 4.2, tabulka 1).
5. Infuzní vak jemně několikrát převraťte, aby se obsah promíchal. Vakem netřepejte.
6. Přípravek Ronapreve neobsahuje konzervační látky, naředěný infuzní roztok má být podán okamžitě.

Podání přípravku Ronapreve intravenózní infuzí

- Připravte si doporučený materiál pro infuzi:
 - infuzní soupravu z polyvinylchloridu (PVC), z PVC potaženého polyethylenem (PE) nebo z polyuretanu (PU).
 - in-line nebo přídavný 0,2 μ m až 5 μ m polyethersulfonový, polysulfonový nebo polyamidový filtr k intravenóznímu podání.
- Připojte infuzní soupravu k intravenóznímu vaku.
- Propláchněte infuzní soupravu.
- Podejte celý objem infuzního roztoku ve vaku pomocí pumpy nebo po spádu intravenózní hadičkou obsahující sterilní in-line nebo přídavný 0,2 μ m až 5 μ m polyethersulfonový, polysulfonový nebo polyamidový filtr k intravenóznímu podání.
- Připravený infuzní roztok nepodávejte současně s žádným jiným léčivým přípravkem. Kompatibilita roztoku kasirivimabu a imdevimabu s intravenózními roztoky a léčivými přípravky kromě (0,9%) roztoku chloridu sodného pro injekci o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztoku glukózy pro injekci o koncentraci 50 mg/ml není známa.
- Po dokončení infuze propláchněte hadičku (0,9%) roztokem chloridu sodného pro injekci o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztokem glukózy pro injekci o koncentraci 50 mg/ml, aby bylo zajištěno podání požadované dávky.
- Po intravenózní infuzi je třeba pacienta sledovat podle místní lékařské praxe.

Příprava přípravku Ronapreve k subkutánní injekci

Vyjměte injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem z chladničky a nechte je přibližně 20 minut před přípravou ekvilibrovat na pokojovou teplotu.

Injekční lahvičky nevystavujte přímému teplu.

Injekčními lahvičkami netřepejte.

Před podáním injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem vizuálně zkontrolujte na přítomnost pevných částic a změnu barvy. V případě přítomnosti pevných částic nebo změny barvy je třeba injekční lahvičku zlikvidovat a použít novou injekční lahvičku. Roztok v jednotlivých injekčních lahvičkách musí být čirý až slabě opalescentní, bezbarvý až nažloutlý.

1. K přípravě přípravku Ronapreve je třeba použít odpovídající počet injekčních stříkaček (viz bod 4.2, tabulka 3). Připravte si 3ml nebo 5ml polypropylenové injekční stříkačky s Luerovou spojkou a 21G jehly určené k nabrání léku.
2. Pomocí sterilní injekční stříkačky s jehlou odeberte odpovídající objem kasirivimabu a imdevimabu z jednotlivých injekčních lahviček do každé injekční stříkačky (viz bod 4.2, tabulka 3), tj. celkem do 4 injekčních stříkaček pro kombinovanou celkovou dávku 1 200 mg nebo celkem do 2 injekčních stříkaček pro kombinovanou celkovou dávku 600 mg. Zbylý přípravek uchovávejte podle pokynů v bodu 6.3.
3. Vyměňte 21G jehlu určenou k nabrání léku za 25G nebo 27G jehlu určenou k aplikaci subkutánní injekce.
4. Přípravek neobsahuje konzervační látky, a proto je nutné připravené injekční stříkačky okamžitě aplikovat. Pokud nelze připravené injekční stříkačky s kasirivimabem a imdevimabem aplikovat ihned, lze je uchovávat při teplotě 2 °C – 8 °C po dobu nejvýše 72 hodin nebo při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 24 hodin. Pokud byly injekční stříkačky uchovávány v chladničce, po vyjmutí z chladničky je třeba je před podáním nechat přibližně 10 až 15 minut ekvilibrovat na pokojovou teplotu.

Podání přípravku Ronapreve subkutánní injekcí

- K podání 1 200 mg dávky přípravku Ronapreve (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) si připravte 4 injekční stříkačky (viz bod 4.2, tabulka 3) a připravte se na subkutánní injekce.
- K podání 600 mg dávky přípravku Ronapreve (300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu) si připravte 2 injekční stříkačky (viz bod 4.2, tabulka 3) a připravte se na subkutánní injekce.
- Vzhledem k objemu aplikujte subkutánní injekce postupně v různých místech aplikace (na horní části stehna, vnější části paže nebo na břicho kromě vzdálenosti 5 cm od pupku a pasu).

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Při používání a likvidaci injekčních stříkaček a jiných ostrých zdravotnických prostředků je třeba striktně dodržet následující pokyny:

- Jehly a injekční stříkačky nesmí být nikdy použity opakovaně.
- Všechny použité jehly a injekční stříkačky uložte do nádoby na ostré předměty (jednorázová nádoba odolná proti propíchnutí).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1601/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. listopadu 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Společné balení dvou samostatných vícedávkových 1 332mg injekčních lahviček

Jedna injekční lahvička s kasirivimabem obsahuje 1 332 mg kasirivimabu v 11,1 ml roztoku (120 mg/ml).

Jedna injekční lahvička s imdevimabem obsahuje 1 332 mg imdevimabu v 11,1 ml roztoku (120 mg/ml).

Kasirivimab a imdevimab jsou dvě rekombinantní lidské monoklonální IgG1 protilátky vyráběné rekombinantní DNA technologií v ovariálních buňkách křečička čínského.

Pomocné látky se známým účinkem

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý až mírně opalescentní a bezbarvý až nažloutlý roztok s pH 6,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ronapreve je indikován:

- k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří nevyžadují oxygenoterapii a kteří mají zvýšené riziko progresu do těžké formy onemocnění covid-19.
- k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří podstupují oxygenoterapii a kteří mají negativní výsledek testu na protilátky SARS-CoV-2.
- k prevenci onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg.

Při použití přípravku Ronapreve je třeba vzít v úvahu informace o aktivitě přípravku Ronapreve proti variantám hodných pozornosti/zájmu. Viz body 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek má být podáván v prostředí, které umožňuje léčbu těžkých hypersenzitivních reakcí, jako je anafylaxe. Po podání je třeba pacienta sledovat podle místní lékařské praxe.

Dávkování

Léčba

Dávka u pacientů, kteří nevyžadují oxygenoterapii, je 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných formou jediné intravenózní infuze nebo formou subkutánní injekce (viz tabulky 1 a 3). Viz body 4.4 a 5.1. Pouze u těchto pacientů je třeba kasirivimab s imdevimabem podat do 7 dnů od nástupu příznaků onemocnění covid-19.

Dávka u pacientů, kteří vyžadují oxygenoterapii (včetně nízkoprůtokové a vysokoprůtokové kyslíkové terapie, mechanické ventilace nebo extrakorporální membránové oxygenace (ECMO)), je 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu podaných jednorázovou intravenózní infuzí (viz tabulka 2 v SmPC přípravku Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Viz bod 5.1.

Prevence

Postexpoziční profylaxe

Dávkování u dospělých pacientů a u dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg je 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných formou jediné intravenózní infuze nebo formou subkutánní injekce (viz tabulky 1 a 3).

Kasirivimab s imdevimabem je třeba podat společně co nejdříve po kontaktu s covid-19.

Preexpoziční profylaxe

Počáteční dávka u dospělých pacientů a u dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg je 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných formou jediné intravenózní infuze nebo formou subkutánní injekce (viz tabulky 1 a 3). Následné dávky 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu lze podávat formou jediné intravenózní infuze nebo formou subkutánní injekce každé 4 týdny, dokud bude profylaxe zapotřebí. K opakovanému podání delšímu než 24 týdnů (6 dávek) nejsou k dispozici žádné údaje.

Vynechaná dávka

Při vynechání dávky přípravku Ronapreve u opakovaného podání (preexpoziční profylaxe) podejte vynechanou dávku co nejdříve. Pak upravte plán podání tak, aby se zachoval odpovídající interval mezi dávkami.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Nevyžaduje se žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Nevyžaduje se žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Nevyžaduje se žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kasirivimabu a imdevimabu u dětí ve věku do 12 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek je určen pouze k intravenóznímu nebo subkutánnímu podání.

Intravenózní infuze

Podrobné pokyny k přípravě a podání přípravku Ronapreve viz bod 6.6.

Tabulka 1: Pokyny k doporučenému ředění a k podání 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu nebo 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu intravenózní infuzí

Indikace	Objem předplněného infuzního vaku obsahujícího (0,9%) roztok chloridu sodného 9 mg/ml nebo (5%) roztok glukózy (50 mg/ml)	Dávka přípravku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, který je třeba odebrat z jednotlivých injekčních lahviček a přidat do jednoho 50–250ml infuzního vaku obsahujícího (0,9%) roztok chloridu sodného 9 mg/ml nebo (5%) roztok glukózy (50 mg/ml) ke společnému podání	Minimální délka infuze
Léčba (pacienti, kteří nevyžadují oxygenoterapii), postexpoziční profylaxe (jedna dávka), preexpoziční profylaxe (úvodní dávka)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	5 ml z jedné vícedávkové 1 332mg injekční lahvičky s kasirivimabem	20 minut
	250 ml			5 ml z jedné vícedávkové 1 332mg injekční lahvičky s imdevimabem	30 minut
Preexpoziční profylaxe (opakovaná dávka)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jedné vícedávkové 1 332mg injekční lahvičky s kasirivimabem	20 minut
	250 ml			2,5 ml z jedné vícedávkové 1 332mg injekční lahvičky s imdevimabem	30 minut

Tabulka 2: Pokyny k doporučenému ředění a k podání 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu intravenózní infuzí

Indikace	Objem předplněného infuzního vaku obsahujícího (0,9%) roztok chloridu sodného 9 mg/ml nebo (5%) roztok glukózy (50 mg/ml)	Dávka přípravku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, který je třeba odebrat z jednotlivých injekčních lahviček a přidat do jednoho 50–250ml infuzního vaku obsahujícího (0,9%) roztok chloridu sodného 9 mg/ml nebo (5%) roztok glukózy (50 mg/ml) ke společnému podání	Minimální délka infuze
Léčba (pacienti, kteří vyžadují oxygenoterapii)	250 ml*	4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu	66,6 ml	11,1 ml ze tří vícedávkových 1 332mg injekčních lahviček kasirivimabu 11,1 ml ze tří vícedávkových 1 332mg injekčních lahviček imdevimabu	60 minut

* Před podáním kasirivimabu a imdevimabu odeberte z infuzního vaku 66,6 ml (0,9%) roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml a odebraný roztok zlikvidujte.

Jestliže se u pacienta vyskytnou jakékoliv projevy reakce na infuzi nebo jiné nežádoucí účinky, lze infuzi zpomalit, přerušit nebo ukončit (viz bod 4.4).

Subkutánní injekce

Podrobné pokyny k přípravě a podání přípravku Ronapreve viz bod 6.6.

Subkutánní injekce kasirivimabu a imdevimabu se aplikují postupně v různých místech aplikace (na horní části stehna, vnější části paže nebo na břicho kromě vzdálenosti 5 cm od pupku a pasu).

Tabulka 3: Příprava 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu nebo 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu pro subkutánní injekci

Indikace	Dávka přípravku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, který je třeba odebrat z jednotlivých injekčních lahviček k přípravě 4 injekčních stříkaček
Léčba (pacienti, kteří nevyžadují oxygenoterapii), postexpoziční profylaxe (jedna dávka), preexpoziční profylaxe (úvodní dávka)	600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	2,5 ml (2x) z jedné vícedávkové 1 332mg injekční lahvičky s kasirivimabem 2,5 ml (2x) z jedné vícedávkové 1 332mg injekční lahvičky s imdevimabem
Indikace	Dávka přípravku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, který je třeba odebrat z jednotlivých injekčních lahviček k přípravě 2 injekčních stříkaček
Preexpoziční profylaxe (opakovaná dávka)	300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jedné vícedávkové 1 332mg injekční lahvičky s kasirivimabem 2,5 ml z jedné vícedávkové 1 332mg injekční lahvičky s imdevimabem

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Aktivita proti variantám SARS-CoV-2

Při rozhodování ohledně použití přípravku Ronapreve k léčbě nebo profylaxi je třeba vzít v úvahu dostupné informace o vlastnostech cirkulujících virů SARS-CoV-2, včetně regionálních nebo geografických rozdílů a dostupných informací o vzorcích citlivosti na přípravek Ronapreve. Viz bod 5.1.

Jsou-li k dispozici údaje o molekulárním testování nebo sekvenování, je třeba vzít v úvahu při výběru antivirové léčby vyloučení variant SARS-CoV-2, u kterých byla prokázána snížená citlivost na přípravek Ronapreve.

Subkutánní podání k léčbě onemocnění covid-19

Klinická účinnost přípravku Ronapreve podaného subkutánně k léčbě onemocnění covid-19 nebyla v klinických studiích hodnocena (viz bod 5.1). Farmakokinetika kasirivimabu a imdevimabu během

prvních 48 hodin po subkutánním podání 600 mg jednotlivých monoklonálních protilátek naznačuje nižší sérové expozice ve srovnání s intravenózním podáním stejné dávky. Není známo, zda rozdíly v počáteční systémové expozici vedou k rozdílům v klinické účinnosti. Doporučuje se, aby subkutánní forma podání byla použita pouze tehdy, pokud intravenózní podání není možné a vedlo by ke zpoždění léčby.

Hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe

Při podání kasirivimabu a imdevimabu byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe (viz bod 4.8). Při známkách nebo příznacích klinicky významné hypersenzitivní reakce nebo anafylaxe okamžitě přerušete podávání a zahajte vhodnou léčbu a/nebo podpůrnou terapii.

Byly pozorovány případy konvulzivní synkopy po intravenózním a subkutánním podání (viz bod 4.8). Konvulzivní synkopu je třeba odlišit od epileptických záchvatů a řešit ji na základě klinických indikací.

Reakce související s infuzí

Při intravenózním podání kasirivimabu a imdevimabu byly pozorovány reakce související s infuzí.

Reakce související s infuzí zjištěné v klinických studiích byly nejčastěji středně těžké a typicky k nim docházelo během infuze nebo do 24 hodin od infuze. K často hlášeným známkám a příznakům těchto reakcí patřila nauzea, zimnice, závrať (nebo synkopa), vyrážka, kopřivka, pruritus, tachypnoe a návaly horka. Mohou se ale vyskytnout i závažné nebo život ohrožující reakce související s infuzí, které mohou mít jiné známky a příznaky.

Při reakci související s infuzí lze infuzi přerušit, zpomalit nebo zastavit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. Kasirivimab a imdevimab jsou monoklonální protilátky, které nejsou vylučovány ledvinami ani metabolizovány enzymy ze skupiny cytochromů P450; interakce se souběžně užívanými léčivými přípravky, které jsou vylučovány ledvinami nebo které jsou substráty, induktory nebo inhibitory enzymů ze skupiny cytochromů P450, proto nejsou pravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání kasirivimabu a imdevimabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nebyly provedeny. Je známo, že lidské protilátky třídy IgG1 procházejí placentou. Není známo, zda případný přenos kasirivimabu a imdevimab představuje přínos nebo riziko pro vývoj plodu. Kasirivimab a imdevimab jsou ale přímo cílené na spike protein viru SARS-CoV-2 a vzhledem k absenci křížové reakce v reprodukčních nebo fetálních tkáních ve studiích křížové reaktivity se nepředpokládá výskyt nežádoucích účinků na vyvíjející se plod. Přípravek Ronapreve lze během těhotenství používat pouze tehdy, jestliže možný přínos převáží možné riziko pro matku a plod po zvážení všech souvisejících zdravotních faktorů. Jestliže pacientka během léčby přípravkem Ronapreve otěhotní, je třeba ji informovat, že není známo žádné potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se kasirivimab a imdevimab vylučují do lidského mateřského mléka, IgG matky ale prokazatelně přecházejí do mléka během prvních dnů po porodu. Vzhledem k tomu, že kasirivimab a imdevimab jsou přímo cílené na spike protein viru SARS-CoV-2 a vzhledem k nízké systémové

absorpci po perorálním podání protilátek lze v klinicky indikovaných případech zvážit podání přípravku Ronapreve během kojení.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ronapreve nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích byly kasirivimab a imdevimab podány celkem 8 596 pacientům (6 173 intravenózní cestou a 2 423 subkutánní cestou).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou hypersenzitivní reakce, které zahrnují reakce související s infuzí a reakce v místě injekce.

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Nežádoucí účinky v tabulce 4 jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a četnosti. Kategorie četnosti jsou vymezeny takto: velmi časté ($\geq 1/10$ pacientů); časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientů); méně časté ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$ pacientů); vzácné ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$ pacientů); velmi vzácné ($< 1/10\,000$ pacientů).

Tabulka 4: Tabulkový přehled nežádoucích účinků z klinických studií a postmarketingového sledování

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost výskytu
Intravenózní podání		
Poruchy imunitního systému	Anafylaxe	vzácné
	Hypersenzitivita	vzácné
Poruchy nervového systému	Závrat [*] Konvulzivní synkopa	méně časté není známo
Cévní poruchy	Návaly horka [*]	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Tachypnoe [*]	méně časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea [*]	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Pruritus [*]	méně časté
	Vyrážka [*]	méně časté
	Kopřivka [*]	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zimnice [*]	méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce související s infuzí	méně časté
Subkutánní podání		
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfadenopatie	méně časté
Poruchy nervového systému	Závrať	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Pruritus ^{1*}	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce ¹	časté

¹ Reakce v místě injekce zahrnují erytém, pruritus, ekchymózu, edém, bolest, citlivost, kopřivku a konvulzivní synkopu.

* V některých případech byly reakce související s infuzí a reakce v místě vpichu hlášeny jako samostatné nežádoucí účinky

Pediatrická populace

Intravenózní podání

Ve studii RECOVERY byly kasirivimab a imdevimab podány 4 dospívajícím pacientům ve věku ≥ 12 let a < 18 let. Bezpečnostní profil zjištěný v této omezené populaci byl podobný jako u dospělých pacientů.

Subkutánní podání

Ve studii COV-2069 byly kasirivimab a imdevimab podány 66 dospívajícím pacientům ve věku ≥ 12 let a < 18 let. Zjištěný bezpečnostní profil byl podobný jako u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly podány dávky až do 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu. Nad tyto dávky nejsou k dispozici žádné údaje.

Pro případ předávkování kasirivimabem a imdevimabem není k dispozici žádné známé specifické antidotum. Při předávkování je třeba použít obecná podpůrná opatření včetně měření životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hyperimunní séra a imunoglobuliny, antivirové monoklonální protilátky. ATC kód: J06BD07.

Mechanismus účinku

Kasirivimab (IgG1 κ) a imdevimab (IgG1 λ) jsou dvě rekombinantní lidské monoklonální protilátky bez modifikace v oblastech Fc. Kasirivimab a imdevimab se váží na nepřekrývající se epitopy vazebné domény receptoru (RBD) spike proteinu viru SARS-CoV-2. Tím blokují vazbu RBD na lidský receptor ACE2 a brání vstupu viru do buňky.

Protivirový účinek *in vitro*

V neutralizačním testu viru SARS-CoV-2 s buňkami Vero E6 kasirivimab, imdevimab a kombinace kasirivimab + imdevimab neutralizovaly virus SARS-CoV-2 (izolát USA-WA1/2020) s hodnotou EC₅₀ (v uvedeném pořadí) 37,4 pM (0,006 μ g/ml), 42,1 pM (0,006 μ g/ml) a 31,0 pM (0,005 μ g/ml).

Rezistence

Existuje možné riziko selhání léčby z důvodu vytvoření variant viru rezistentních na kombinaci kasirivimab + imdevimab.

Neutralizační účinek kasirivimabu, imdevimabu a kombinace kasirivimabu + imdevimabu byla hodnocena s variantami S proteinu včetně známých variant hodných pozornosti/zájmu (VOC/VOI - Variants of Concern/Interest), variant identifikovaných v únikových studiích *in vitro* a variant z veřejně dostupných údajů o genomu viru SARS-CoV-2 získaných z Globální iniciativy pro sdílení všech údajů o chřipce (GISAID). Neutralizační účinek kasirivimabu a imdevimabu vůči variantám hodným pozornosti/zájmu je uveden v tabulce 5.

Tabulka 5: Údaje o schopnosti samotného kasirivimabu, samotného imdevimabu a kombinace kasirivimab + imdevimab neutralizovat pseudotypizované částice podobné virům (VLP) kódující úplné sekvence nebo hlavní substituce klíčových variant proteinů viru SARS-CoV-2 hodných pozornosti/zájmu*

Linie se substitucemi spike proteinu	Klíčové testované substituce	Snížená citlivost vůči kombinaci kasirivimab + imdevimab	Snížená citlivost vůči samotnému kasirivimabu	Snížená citlivost vůči samotnému imdevimabu
B.1.1.7 (původem z UK/alfa)	Úplný S protein ^a	beze změny ^e	beze změny ^e	beze změny ^e
B.1.351 (původem z Jižní Afriky/beta)	Úplný S protein ^b	beze změny ^e	45x	beze změny ^e
P.1 (původem z Brazílie/gama)	Úplný S protein ^c	beze změny ^e	418x	beze změny ^e
B.1.427/B.1.429 (původem z Kalifornie/epsilon)	L452R	beze změny ^e	beze změny ^e	beze změny ^e
B.1.526 (původem z New Yorku/iota) ^e	E484K	beze změny ^e	25x	beze změny ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (původem z Indie/kappa)	L452R+E484Q	beze změny ^e	7x	beze změny ^e
B.1.617.2 (původem z Indie/delta)	L452R+T478K	beze změny ^e	beze změny ^e	beze změny ^e
AY.1/AY.2g (původem z Indie/delta [+K417N])	K417N+L452R+ T478Kd	beze změny ^e	9x	beze změny ^e
B.1.621/B.1.621.1 (původem z Kolumbie/mi)	R346K, E484K, N501Y	beze změny ^e	23x	beze změny ^e
C.37 (původem z Peru /lambda)	L452Q+F490S	beze změny ^e	beze změny ^e	beze změny ^e
B.1.1.529/BA.1 (omikron)	Úplný S protein ^h	>1013x	>1732x	>754x

^a Test zahrnoval pseudotypizované VLP exprimující úplnou variantu spike proteinu. Ve variantě byly zjištěny následující změny ve srovnání s nemutovaným spike proteinem: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Byly testovány pseudotypizované VLP exprimující úplnou variantu spike proteinu. Ve variantě byly zjištěny následující změny ve srovnání s nemutovaným spike proteinem: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Byly testovány pseudotypizované VLP exprimující úplnou variantu spike proteinu. Ve variantě byly zjištěny následující změny ve srovnání s nemutovaným spike proteinem: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d AY.1: byly testovány pseudotypizované VLP exprimující úplnou variantu spike proteinu. Ve variantě byly zjištěny následující změny ve srovnání s nemutovaným spike proteinem: T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

^e Beze změny: ≤ 5násobný pokles citlivosti.

^f Ne všechny izoláty linie původem z New Yorku obsahovaly substituci E484K (údaje z února 2021).

^g Běžně označované jako „delta plus“.

^h Test zahrnoval pseudotypizované VLP exprimující úplnou variantu spike proteinu. Ve variantě byly zjištěny následující změny ve srovnání s nemutovaným spike proteinem: 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.

* Varianty hodné pozornosti/zájmu vymezené Centrem pro kontrolu a prevenci onemocnění (CDC, 2021)

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

Tabulka 6 uvádí úplný přehled autentických variant viru SARS-CoV-2 hodných pozornosti/zájmu hodnocených na citlivost na samotný kasirivimab, na samotný imdevimab a na kombinaci kasirivimab + imdevimab.

Tabulka 6: Údaje o schopnosti samotného kasirivimabu, samotného imdevimabu a kombinace kasirivimab + imdevimab neutralizovat autentické varianty viru SARS-CoV-2 hodné pozornosti/zájmu

Linie se substitucí spike proteinu	Snížená citlivost vůči kombinaci kasirivimab + imdevimab	Snížená citlivost vůči samotnému kasirivimabu	Snížená citlivost vůči samotnému imdevimabu
B.1.1.7 (původem z UK/alfa)	beze změny ^a	beze změny ^a	beze změny ^a
B.1.351 (původem z Jižní Afriky/beta)	beze změny ^a	5x	beze změny ^a
P.1 (původem z Brazílie/alfa)	beze změny ^a	371x	beze změny ^a
B.1.617.1 (původem z Indie/kappa)	beze změny ^a	6x	beze změny ^a
B.1.617.2 (původem z Indie/delta)	beze změny ^a	beze změny ^a	beze změny ^a

^a Beze změny: ≤ 5násobný pokles citlivosti.

Klinická účinnost

Léčba onemocnění covid-19

COV-2067

COV-2067 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie hodnotící kasirivimab a imdevimab v léčbě pacientů s onemocněním covid-19 (symptomatickým s průkazem viru SARS-CoV-2 pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce s reverzní transkripcí [RT-qPCR]) nevyžadujících oxygenoterapii a se zvýšeným rizikem progresu do závažné formy onemocnění.

Do kohorty 1 fáze 3 studie byli nejméně do 7 dnů od nástupu příznaků randomizováni pacienti bez předchozího očkování proti viru SARS-CoV-2 k podání jediné intravenózní infuze 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu (n = 1 347), 1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu (n = 2 036) nebo placebo (n = 2 009).

Subjekty zařazené v kohortě 1 fáze 3 měli nejméně jeden protokolem stanovený rizikový faktor vzniku těžkého onemocnění covid-19 (věk > 50 let, obezita definovaná jako BMI ≥ 30 kg/m², kardiovaskulární onemocnění včetně hypertenze, chronické plicní onemocnění včetně astmatu, diabetes mellitus typu 1 a 2, chronické onemocnění ledvin včetně pacientů na dialýze, chronické onemocnění jater, těhotenství a imunosuprimování).

Medián věku byl 50 let (13,1 % pacientů bylo ve věku nad 65 let) a 51,4 % pacientů byly ženy. Výchozí demografické údaje a charakteristika onemocnění byly dobře vyváženy mezi skupinami s kasirivimabem a imdevimabem a skupinou s placebem.

Primárním cílovým parametrem bylo zastoupení pacientů s ≥ 1 hospitalizací kvůli onemocnění covid-19 nebo úmrtím z jakékoliv příčiny do dne 29.

Tabulka 7: Přehled výsledků pro primární cílový parametr fáze 3 studie COV-2067

	1 200 mg i.v.	Placebo	2 400 mg i.v.	Placebo
	n = 1 192	n = 1 193	n = 1 812	n = 1 790
Pacienti v populaci mFAS s ≥ 1 hospitalizací kvůli onemocnění covid-19 nebo úmrtím do dne 29				
Snížení rizika	72,5 % (p < 0,0001)		70,9 % (p < 0,0001)	
Počet pacientů s příhodou	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

Populace pro modifikovanou analýzu celého souboru (mFAS) zahrnovala pacienty s pozitivním výsledkem testu RT-qPCR na virus SARS-CoV-2 ve sčítání z nosohltanu při randomizaci a nejméně s jedním rizikovým faktorem těžkého onemocnění covid-19.

Medián doby do odeznění příznaků, kterou pacienti zaznamenávali do studijního deníku, byl 10 dnů u pacientů léčených oběma dávkami kasirivimabu a imdevimabu ve srovnání se 13 dny u pacientů s placebem (p < 0,0001).

Studie RECOVERY

RECOVERY je probíhající multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná, otevřená platformová studie hodnotící účinnost a bezpečnost možností léčby hospitalizovaných pacientů s onemocněním covid-19. Do studie RECOVERY byli zařazeni hospitalizovaní pacienti nevyžadující oxygenoterapii, vyžadující podání nízko- nebo vysokoprůtokového kyslíku, neinvazivní nebo invazivní ventilaci a extrakorporální membránovou oxygenaci (ECMO). Ve studii bylo randomizováno 9 785 pacientů ve Spojeném království k jednorázové i.v. infuzi 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu plus standardní léčbě (n = 4 839) nebo k samotné standardní léčbě (n = 4 946; dále jen „standardní léčba“). Pacienti mohli kromě běžné standardní léčby podstoupit 0 až 4 léčby.

Pacienti s klinicky suspektní nebo laboratorně prokázanou infekcí virem SARS-CoV-2 byli zařazováni bez ohledu na potřebu respirační podpory. K definování analyzované populace byly použity výsledky výchozích sérologických testů.

Výchozí průměrný věk byl 62 let (30 % pacientů bylo ve věku nejméně 70 let, 11 pacientů byli dospívající ve věku ≥ 12 let a < 18 let) a 63 % pacientů byli muži. Výchozí demografické údaje a charakteristika onemocnění byly dobře vyváženy mezi skupinou s kasirivimabem a imdevimabem a skupinou se samotnou standardní léčbou. Pacienti byli do studie zařazeni ve chvíli, kdy varianta B.1.1.7 (alfa) byla ve Spojeném království dominantní. Respirační podpora poskytnutá pacientům zahrnovala 7 % bez oxygenoterapie, 61 % s oxygenoterapií, 26 % na neinvazivní ventilaci a 6 % na invazivní ventilaci (včetně 17 pacientů na ECMO). U pacientů, kteří byli na vstupu séronegativní, 10 % na vstupu nevyžadovalo oxygenoterapii, 66 % bylo na čistém kyslíku, 21 % na neinvazivní ventilaci a 2 % na invazivní ventilaci (včetně jednoho pacienta na ECMO). Přibližně 94 % pacientů dostávalo kortikosteroidy jako součást základní standardní léčby.

Primárním cílovým parametrem byla 28denní celková mortalita u všech randomizovaných pacientů s výchozí séronegativitou. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8: Přehled výsledků cílového parametru ve studii RECOVERY

	4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu (intravenózně) plus standardní léčba	Samotná standardní léčba
	n = 1 633	n = 1 520
28denní celková mortalita u séronegativních subjektů		
Počet subjektů s celkovou mortalitou (%)	396 (24 %)	452 (30 %)
Poměr incidencí (95% CI)	0,79 (0,69 – 0,91); (p = 0,0009)	

U séropozitivních pacientů byla 28denní celková mortalita 16 % (410/2 636) v rameni s kasirivimabem a imdevimabem a 15 % (384/2 636) v rameni se standardní léčbou (poměr četnosti = 1,09 [95% CI = 0,94 – 1,25]).

U séronegativních pacientů ve věku ≥ 80 let byla 28denní mortalita v rameni s kasirivimabem a imdevimabem 54,5 % (126/231) a v rameni se samotnou standardní léčbou 57,5 % (134/233) (poměr četnosti = 0,97 [95% CI = 0,76 – 1,25]).

Statistické testy sekundárního cílového parametru byly provedeny nehierarchicky, a jsou proto považovány za deskriptivní.

Sekundární cílový parametr propuštění z nemocnice do 28 dnů byl častěji dosažen u celé randomizované séronegativní populace léčené kasirivimabem a imdevimabem ve srovnání se samotnou standardní léčbou (64 % vs. 58 %; poměr četnosti = 1,19 [95% CI = 1,09 – 1,31]) s mediánem délky hospitalizace kratším o 4 dny (13 dnů vs. 17 dnů).

V celé randomizované séronegativní populaci nevyžadující výchozí invazivní mechanickou ventilaci byla léčba kasirivimabem a imdevimabem spojena s nižším rizikem progresu ke kompozitnímu cílovému parametru invazivní mechanická ventilace nebo úmrtí (31 % vs. 37 %; poměr rizik = 0,83 [95% CI = 0,75 – 0,92]).

COV-2066

COV-2066 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie hodnotící kasirivimab a imdevimab k léčbě hospitalizovaných pacientů s onemocněním covid-19 na nízkoprůtokovém kyslíku (např. kyslíková maska nebo nosní kanyla) nebo bez oxygenoterapie. V této studii fáze 2/3 bylo 1 197 pacientů s pozitivním výsledkem výchozího testu RT-qPCR na SARS-CoV-2 randomizováno v poměru 1 : 1 : 1 k jediné intravenózní infuzi 1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu (n = 406), 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu (n = 398) nebo placebo (n = 393); všichni pacienti dostali kasirivimab a imdevimab nebo placebo jako přídatnou léčbu ke standardní léčbě onemocnění covid-19. Celková velikost vzorku byla menší než plánovaná velikost kvůli předčasnému ukončení studie po několikaměsíčním nízkém počtu zařazených pacientů. Celkově byly zjištěny podobné účinky u pacientů nevyžadujících oxygenoterapii nebo nízkoprůtokové podání kyslíku pro dávky kasirivimabu a imdevimabu 2 400 mg a kasirivimabu a imdevimabu 8 000 mg; to naznačuje absenci účinku hodnocených dávek u této populace. Při analýze účinnosti ve srovnání s placebem byly tyto skupiny s hodnocenými dávkami sloučeny.

Výchozí medián věku byl 62 let (44 % pacientů bylo ve věku 65 let a více) a 54 % pacientů byli muži, 43 % pacientů bylo séronegativních, 48 % bylo séropozitivních a u 9 % nebyla sérologie známa. Výchozí respirační podpora poskytovaná pacientům zahrnovala 44 % bez oxygenoterapie a 56 % na nízkoprůtokovém kyslíku. Před randomizací dostalo přibližně 33 % pacientů remdesivir a 50 % systémové kortikosteroidy v rámci základní standardní léčby. Výchozí demografické údaje a charakteristika onemocnění byly dobře vyváženy mezi léčebnými skupinami s kasirivimabem a imdevimabem a placebem.

Primárním virologickým cílovým parametrem účinnosti byl časově vážený průměr (TWA) denní změny oproti výchozí hodnotě virové nálože (\log_{10} kopií/ml) do dne 7 měřený pomocí RT-qPCR ve

vzorcích stěru z nosohltanu u séronegativních pacientů s pozitivním výsledkem výchozího testu RT-qPCR na SARS-CoV-2. Léčba kasirivimabem a imdevimabem ve společné skupině s hodnocenými dávkami vedla ke statisticky významnému snížení průměrné (průměr stanovený metodou nejmenších čtverců [LS]) virové nálože (\log_{10} kopií/ml) ve srovnání s placebem ($-0,28 \log_{10}$ kopií/ml/den pro kasirivimab a imdevimab; $p = 0,0172$).

Primárním klinickým cílovým parametrem bylo zastoupení pacientů, kteří zemřeli nebo vyžadovali mechanickou ventilaci, v populaci s pozitivním výsledkem testu RT-qPCR na SARS-CoV-2.

Léčba kasirivimabem a imdevimabem ve společné skupině s hodnocenými dávkami vedla k nižšímu zastoupení pacientů s vyšší virovou náloží, kteří zemřeli nebo vyžadovali mechanickou ventilaci, ode dne 6 do dne 29; cílový parametr ale nedosáhl statistického významu (snížení relativního rizika [RRR] = 25,5 % [95% CI = -16,2 % – 52,2 %]; $p = 0,2048$).

Léčba kasirivimabem a imdevimabem ve společné skupině s hodnocenými dávkami vedla ke 47,1% RRR (95% CI = 10,2 % – 68,8 %) v populaci séronegativních pacientů, kteří zemřeli nebo vyžadovali mechanickou ventilaci, ode dne 6 do dne 29.

V post hoc analýze všech randomizovaných séronegativních pacientů ve věku ≥ 80 let byla mortalita ze všech příčin ode dne 1 do dne 29 18,1 % (19/105 pacientů) v rameni s kasirivimabem+imdevimabem (kombinované dávky) a 30,0 % (18/60 pacientů) v rameni s placebem (poměr rizik 0,60 [95% CI: 0,34 – 1,06]).

Prevence onemocnění covid-19

COV-2069 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie hodnotící subkutánně podávaný kasirivimab 600 mg a imdevimab 600 mg ve srovnání s placebem v prevenci onemocnění covid-19 u asymptomatických osob ze společné domácnosti se symptomatickým pacientem s infekcí virem SARS-CoV-2 (indexové případy). Pacienti dosud nebyli očkovaní proti viru SARS-CoV-2.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 do skupiny s kasirivimabem a imdevimabem nebo do skupiny s placebem do 96 hodin od odběru prvního vzorku indexového případu pozitivního na virus SARS-CoV-2 (RT-qPCR).

Randomizovaní pacienti s výchozím negativním výsledkem RT-qPCR testu na virus SARS-CoV-2 byli zařazeni do kohorty A a pacienti s pozitivním výsledkem RT-qPCR testu na virus SARS-CoV-2 byli zařazeni do kohorty B.

Kohorta A

Populace pro primární analýzu zahrnovala pacienty, kteří měli negativní test RT-qPCR na virus SARS-CoV-2 a výchozí séronegativitu. Pacienti se séropozitivitou nebo s neurčitou/chybějící výchozí sérologií byli z primární analýzy účinnosti vyloučeni.

Populace pro primární analýzu měla výchozí medián věku 44 let (9 % pacientů bylo ve věku nad 65 let) a 54 % pacientů byly ženy. Výchozí demografické údaje a charakteristika onemocnění byly dobře vyváženy mezi skupinami s kasirivimabem a imdevimabem a skupinou s placebem.

Primárním cílovým parametrem bylo zastoupení pacientů, kteří do dne 29 onemocněli symptomatickým onemocněním covid-19 potvrzeným testem RT-qPCR. Došlo ke statisticky významnému 81% snížení rizika onemocnění covid-19 při léčbě kasirivimabem a imdevimabem ve srovnání s placebem. Analýza citlivosti, která zahrnovala všechny subjekty s negativním výchozím testem RT-qPCR bez ohledu na sérologický stav, prokázala statisticky významné 82% snížení rizika onemocnění covid-19 pro kasirivimab a imdevimab ve srovnání s placebem.

Tabulka 9: Primární analýza ve studii COV-2069, kohorta A

	Kasirivimab a imdevimab (jediná dávka 1 200 mg)	Placebo
Populace pro primární analýzu: výchozí séronegativita	n = 753	n = 752
Riziko onemocnění covid-19		
Do dne 29 (primární cílový parametr)		
Neupravené snížení rizika (upravený poměr pravděpodobnosti, hodnota p) ¹	81 % (0,17; p < 0,0001)	
Počet pacientů s příhodou	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

¹ Interval spolehlivosti (CI) s hodnotou p vycházejí z poměru pravděpodobnosti (skupina s kasirivimabem a imdevimabem vs. skupina s placebem) s použitím modelu logistické regrese s fixními kategorickými účinky léčebná skupina, věková skupina (věk v letech ≥ 12 až < 50 vs. ≥ 50) a region (USA vs. jiný než USA).

Kohorta B

Populace pro primární analýzu zahrnovala pacienty bez příznaků, kteří měli pozitivní test RT-qPCR na virus SARS-CoV-2 a výchozí séronegativitu.

Populace pro primární analýzu měla výchozí medián věku 40 let (11 % pacientů bylo ve věku nad 65 let) a 55 % pacientů byly ženy. Výchozí demografické údaje a charakteristika onemocnění byly dobře vyváženy mezi skupinami s kasirivimabem a imdevimabem a skupinou s placebem.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo zastoupení pacientů, kteří do dne 29 onemocněli onemocněním covid-19 potvrzeným testem RT-qPCR. Ve skupině s kasirivimabem a imdevimabem bylo zjištěno 31% snížení rizika onemocnění covid-19 ve srovnání s placebem. Analýza citlivosti, která zahrnovala všechny pacienty s pozitivním výchozím testem RT-qPCR bez ohledu na sérologický stav, prokázala 35% snížení rizika onemocnění covid-19 s průkazem pomocí RT-qPCR pro kasirivimab a imdevimab ve srovnání s placebem.

Tabulka 10: Primární analýza ve studii COV-2069, kohorta B

	Kasirivimab a imdevimab (jediná dávka 1 200 mg)	Placebo
Populace pro primární analýzu: výchozí séronegativita	n = 100	n = 104
Riziko onemocnění covid-19		
Celkové snížení rizika do dne 29 (primární cílový parametr)		
Neupravené snížení rizika (upravený poměr pravděpodobnosti, hodnota p) ¹	31 % (0,54; p= 0,0380)	
Počet pacientů s příhodou	29 (29 %)	44 (42,3 %)

¹ Interval spolehlivosti (CI) s hodnotou p vycházejí z poměru pravděpodobnosti (skupina s kasirivimabem a imdevimabem vs. skupina s placebem) s použitím modelu logistické regrese s fixními kategorickými účinky léčebná skupina, věková skupina (věk v letech ≥ 12 až < 50 vs. ≥ 50) a region (USA vs. jiný než USA).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) kasirivimabu i imdevimabu hodnocená v klinických studiích byla lineární a úměrná dávce po intravenózním (rozmezí dávek jednotlivých monoklonálních protilátek od 150 do 4 000 mg) i po subkutánním (dávky 300 a 600 mg jednotlivých monoklonálních protilátek) podání.

Průměrné vrcholové hodnoty koncentrace (C_{max}), plochy pod křivkou ode dne 0 do dne 28 (AUC_{0-28}) a koncentrace 28 dnů po podání (C_{28}) pro kasirivimab a imdevimab po jediné intravenózní vs. jediné subkutánní dávce 1 200 mg (600 mg jednotlivých monoklonálních protilátek) byly srovnatelné (182,7 mg/l resp. 1 754,9 mg.den/l resp. 37,9 mg/l pro kasirivimab a 181,7 mg/l resp. 1 600,8 mg.den/l resp. 27,3 mg/l pro imdevimab v případě intravenózní dávky vs. 52,5 mg/l resp. 1 121,7 mg.den/l resp. 30,5 mg/l pro kasirivimab a 49,2 mg/l resp. 1 016,9 mg.den/l resp. 25,9 mg/l pro imdevimab v případě subkutánní dávky).

V režimu intravenózního podání dávky 8 000 mg (4 000 mg každé jednotlivé monoklonální protilátky) u pacientů, kteří vyžadovali oxygenoterapii, byla průměrná vrcholová koncentrace (C_{max}), plocha pod křivkou ode dne 0 do dne 28 (AUC_{0-28}) a koncentrace 28 dnů po dávce (C_{28}) pro kasirivimab a imdevimab 1 046 mg/l, 9 280 mg.den/l, resp. 165,2 mg/l pro kasirivimab v uvedeném pořadí a 1 132 mg/l, 8 789 mg.den/l, resp. 136,2 mg/l pro imdevimab v uvedeném pořadí po jednorázové intravenózní dávce.

Medián predikovaných údolních koncentrací v séru v rovnovážném stavu při preexpozici profylaxi v intravenózním a subkutánním režimu s měsíčním podáním 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu a následující (úvodní) dávkou 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu je podobný průměrným sérovým koncentracím ve dnu 29 po jediné subkutánní dávce kasirivimabu a imdevimabu 1 200 mg (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu).

Absorpce

Podání jediné intravenózní dávky kasirivimabu a imdevimabu vede k dosažení vrcholových sérových koncentrací na konci infuze. Medián (interval) doby do maximální sérové koncentrace kasirivimabu a imdevimabu (t_{max}) po jediné subkutánní dávce 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu je 6,7 (rozmezí 3,4 – 13,6) dne, resp. 6,6 (rozmezí 3,4 – 13,6) dne. Odhadovaná biologická dostupnost kasirivimabu a imdevimabu po jediné subkutánní dávce 600 mg jednotlivých monoklonálních protilátek je 71,8 %, resp. 71,7 %.

Distribuce

Celkový distribuční objem odhadovaný na základě populační farmakokinetické analýzy byl 7,072 l pro kasirivimab a 7,183 l pro imdevimab.

Biotransformace

Předpokládá se, že se kasirivimab a imdevimab jako lidské monoklonální protilátky třídy IgG1 budou štěpit katabolickými pochody na malé peptidy a aminokyseliny stejným způsobem jako endogenní IgG.

Eliminace

Průměrné (5.; 95. percentil) poločasy eliminace ze séra po dávce 600 mg jednotlivých monoklonálních protilátek byly 29,8 (16,4; 43,1) dnů pro kasirivimab, resp. 26,2 (16,9; 35,6) dnů pro imdevimab. Průměrné (5.; 95. percentil) clearance byly 0,188 (0,11; 0,30) pro kasirivimab a 0,227 (0,15; 0,35) pro imdevimab.

U pacientů, kteří vyžadovali oxygenoterapii, byly průměrné (5.; 95. percentil) poločasy eliminace ze séra po dávce 4 000 mg jednotlivých monoklonálních protilátek 21,9 (12,4; 36,9) dnů pro kasirivimab, resp. 18,8 (11,7; 29,4) dnů pro imdevimab. Průměrné (5.; 95. percentil) clearance byly 0,303 (0,156; 0,514) pro kasirivimab a 0,347 (0,188; 0,566) pro imdevimab.

Pediatrická populace

Průměr ± směrodatná odchylka koncentrace na konci podání a 28 dnů po podání jediné intravenózní dávky 1 200 mg dospívajícím pacientům s onemocněním covid-19 (ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg ve studii COV-2067) byly $172 \pm 96,9$ mg/l a $54,3 \pm 17,7$ mg/l pro kasirivimab a 183 ± 101 mg/l a $45,3 \pm 13,1$ mg/l pro imdevimab.

Průměr ± směrodatná odchylka koncentrace 28 dnů po podání jediné subkutánní dávky 1 200 mg dospívajícím bez onemocnění virem SARS-CoV -2 (ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg ve studii COV-2069) byly $44,9 \pm 14,7$ mg/l pro kasirivimab a $36,5 \pm 13,2$ mg/l pro imdevimab.

Farmakokinetika kasirivimabu a imdevimabu u dětí ve věku do 12 let nebyla dosud stanovena.

Farmakokinetika kasirivimabu a imdevimabu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let, kteří vyžadují oxygenoterapii, nebyla dosud stanovena.

Starší pacienti

V populační PK analýze nepředstavoval věk (18 až 96 let) významnou kovariantu pro PK kasirivimabu ani imdevimabu.

Porucha funkce ledvin

U kasirivimabu a imdevimabu se vzhledem k molekulové hmotnosti (> 69 kDa) nepředpokládá významné vylučování ledvinami.

Porucha funkce jater

U kasirivimabu a imdevimabu se nepředpokládá významné vylučování jaterní cestou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie karcinogenity, genotoxicity a reprodukční toxicity kasirivimabu a imdevimabu nebyly prováděny. U protilátek, jako jsou kasirivimab a imdevimab, se nepředpokládá genotoxický ani karcinogenní potenciál. Ve studiích křížové reaktivity v tkáních s kasirivimabem a imdevimabem prováděné s lidskými a opičími dospělými tkáněmi a s tkáněmi lidského plodu nebyla zjištěna žádná vazba.

V toxikologické studii s makaky jávskými nepředstavovaly zjištěné jaterní nálezy (mírné přechodné vzestupy koncentrací AST a ALT) nežádoucí účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Polysorbát 80
Sacharóza
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 2 roky

Společné balení dvou samostatných vícedávkových 1 332mg injekčních lahviček

Po počátečním propíchnutí: Není-li použit okamžitě, přípravek v injekční lahvičce může být uchováván po dobu 16 hodin při pokojové teplotě do 25 °C nebo po dobu nejvýše 48 hodin v chladničce (2 °C až 8 °C). Po uplynutí této doby a podmínek je uchovávání v odpovědnosti uživatele.

Naředěný roztok k intravenóznímu podání

Roztok v injekční lahvičce je třeba před podáním naředit. Připravený infuzní roztok je určen k okamžitému použití. Chemická a fyzikální stabilita připraveného infuzního roztoku byla prokázána po dobu 20 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) a 72 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Pokud byl infuzní vak uchováván v chladničce, po vyjmutí z chladničky je třeba intravenózní infuzní vak před podáním nechat přibližně 30 minut ekvilibrovat na pokojovou teplotu.

Uchovávání injekčních stříkaček k subkutánnímu podání

Připravené injekční stříkačky je třeba okamžitě aplikovat. Chemická a fyzikální stabilita připravené injekční stříkačky byla prokázána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) a 72 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Není-li přípravek aplikován okamžitě, doba a podmínky uchovávání před aplikací jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud příprava neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Pokud byly injekční stříkačky uchovávány v chladničce, po vyjmutí z chladničky je třeba je před podáním nechat přibližně 10 až 15 minut ekvilibrovat na pokojovou teplotu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičkou netřepejte.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky pro uchovávání po naředění léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Ronapreve se dodává v 20ml čirých injekčních lahvičkách ze skla třídy 1.

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekční/infuzní roztok, jednorázové injekční lahvičky

Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku od každé protilátky:

Balení dvou čirých 20ml injekčních lahviček ze skla třídy I s butylovou pryžovou zátkou obsahující jednu injekční lahvičku s 11,1 ml roztoku s obsahem 1 332 mg kasirivimabu a jednu injekční lahvičku s 11,1 ml roztoku s obsahem 1 332 mg imdevimabu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava přípravku Ronapreve k intravenózní infuzi

Přípravek Ronapreve má být připravován zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky:

1. Vyjměte injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem z chladničky a nechte je ekvilibrovat na pokojovou teplotu po dobu přibližně 20 minut.
 - Injekční lahvičky nevystavujte přímému teplu.
 - Injekčními lahvičkami netřepejte.
2. Před podáním injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem vizuálně zkontrolujte na přítomnost pevných částic a změnu barvy. V případě přítomnosti pevných částic nebo změny barvy je třeba injekční lahvičku zlikvidovat a použít novou injekční lahvičku.
 - Roztok v jednotlivých injekčních lahvičkách musí být čirý až slabě opalescentní, bezbarvý až nažloutlý.

3. Připravte si předplněný intravenózní infuzní vak (vyrobený z polyvinylchloridu [PVC] nebo polyolefinu [PO]) s obsahem buď 50 ml, 100 ml, 150 ml, nebo 250 ml (0,9%) roztoku chloridu sodného pro injekci o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztoku glukózy pro injekci o koncentraci 50 mg/ml.
4. Pomocí sterilní injekční stříkačky s jehlou odeberte z jednotlivých injekčních lahviček s kasirivimabem a imdevimabem odpovídající objem roztoku a vstříkněte ho do předplněného infuzního vaku s obsahem (0,9%) roztoku chloridu sodného pro injekci o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztoku glukózy pro injekci o koncentraci 50 mg/ml (viz bod 4.2, tabulka 1).
5. Infuzní vak jemně několikrát převraťte, aby se obsah promíchal. Vakem netřepejte.
6. Přípravek Ronapreve neobsahuje konzervační látky, naředěný infuzní roztok má být podán okamžitě.

Podání přípravku Ronapreve intravenózní infuzí

- Připravte si doporučený materiál pro infuzi:
 - infuzní soupravu z polyvinylchloridu (PVC), z PVC potaženého polyethylenem (PE) nebo z polyuretanu (PU).
 - in-line nebo přídavný 0,2 μ m až 5 μ m polyethersulfonový, polysulfonový nebo polyamidový filtr k intravenóznímu podání.
- Připojte infuzní soupravu k intravenóznímu vaku.
- Propláchněte infuzní soupravu.
- Podejte celý objem infuzního roztoku ve vaku pomocí pumpy nebo po spádu intravenózní hadičkou obsahující sterilní in-line nebo přídavný 0,2 μ m až 5 μ m polyethersulfonový, polysulfonový nebo polyamidový filtr k intravenóznímu podání.
- Připravený infuzní roztok nepodávejte současně s žádným jiným léčivým přípravkem. Kompatibilita roztoku kasirivimabu a imdevimabu s intravenózními roztoky a léčivými přípravky kromě (0,9%) roztoku chloridu sodného pro injekci o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztoku glukózy pro injekci o koncentraci 50 mg/ml není známa.
- Po dokončení infuze propláchněte hadičku (0,9%) roztokem chloridu sodného pro injekci o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztokem glukózy pro injekci o koncentraci 50 mg/ml, aby bylo zajištěno podání požadované dávky.
- Po intravenózní infuzi je třeba pacienta sledovat podle místní lékařské praxe.

Příprava přípravku Ronapreve k subkutánní injekci

Vyjměte injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem z chladničky a nechte je přibližně 20 minut před přípravou ekvilibrovat na pokojovou teplotu.

Injekční lahvičky nevystavujte přímému teplu.

Injekčními lahvičkami netřepejte.

Před podáním injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem vizuálně zkontrolujte na přítomnost pevných částic a změnu barvy. V případě přítomnosti pevných částic nebo změny barvy je třeba injekční lahvičku zlikvidovat a použít novou injekční lahvičku. Roztok v jednotlivých injekčních lahvičkách musí být čirý až slabě opalescentní, bezbarvý až nažloutlý.

1. K přípravě přípravku Ronapreve je třeba použít odpovídající počet injekčních stříkaček (viz bod 4.2, tabulka 3). Připravte si 3ml nebo 5ml polypropylenové injekční stříkačky s Luerovou spojkou a 21G jehly určené k nabrání léku.
2. Pomocí sterilní injekční stříkačky s jehlou odeberte odpovídající objem kasirivimabu a imdevimabu z jednotlivých injekčních lahviček do každé injekční stříkačky (viz bod 4.2, tabulka 3), tj. celkem do 4 injekčních stříkaček pro kombinovanou celkovou dávku 1 200 mg nebo celkem do 2 injekčních stříkaček pro kombinovanou celkovou dávku 600 mg. Zbýlý přípravek uchovávejte podle pokynů v bodu 6.3.
3. Vyměňte 21G jehlu určenou k nabrání léku za 25G nebo 27G jehlu určenou k aplikaci subkutánní injekce.

4. Přípravek neobsahuje konzervační látky, a proto je nutné připravené injekční stříkačky okamžitě aplikovat. Pokud nelze připravené injekční stříkačky s kasirivimabem a imdevimabem aplikovat ihned, lze je uchovávat při teplotě 2 °C – 8 °C po dobu nejvýše 72 hodin nebo při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 24 hodin. Pokud byly injekční stříkačky uchovávány v chladničce, po vyjmutí z chladničky je třeba je před podáním nechat přibližně 10 až 15 minut ekvilibrovat na pokojovou teplotu.

Podání přípravku Ronapreve subkutánní injekcí

- K podání 1 200 mg dávky přípravku Ronapreve (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) si připravte 4 injekční stříkačky (viz bod 4.2, tabulka 3) a připravte se na subkutánní injekce.
- K podání 600 mg dávky přípravku Ronapreve (300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu) si připravte 2 injekční stříkačky (viz bod 4.2, tabulka 3) a připravte se na subkutánní injekce.
- Vzhledem k objemu aplikujte subkutánní injekce postupně v různých místech aplikace (na horní části stehna, vnější části paže nebo na břicho kromě vzdálenosti 5 cm od pupku a pasu).

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Při používání a likvidaci injekčních stříkaček a jiných ostrých zdravotnických prostředků je třeba striktně dodržet následující pokyny:

- Jehly a injekční stříkačky nesmí být nikdy použity opakovaně.
- Všechny použité jehly a injekční stříkačky uložte do nádoby na ostré předměty (jednorázová nádoba odolná proti propíchnutí).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1601/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. listopadu 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK
A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Spojené státy americké

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

● **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

● **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – jednorázová injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekční/infuzní roztok
kasirivimab/imdevimab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 300 mg kasirivimabu ve 2,5 ml roztoku (120 mg/ml).
Jedna injekční lahvička obsahuje 300 mg imdevimabu ve 2,5 ml roztoku (120 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, sacharóza, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční/infuzní roztok
300 mg/2,5 ml
2 injekční lahvičky po 2,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
K intravenóznímu nebo subkutánnímu podání
Při i.v. podání musí být kasirivimab a imdevimab podány společně
Při s.c. podání musí být kasirivimab a imdevimab podány po sobě
Pouze k jednorázovému použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. **Injekčními lahvičkami netřepajte.** Uchovávejte injekční lahvičky ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1601/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S KASIRIVIMABEM – jednorázová injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekční/infuzní roztok
kasirivimab
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

300 mg/2,5 ml

6. JINÉ

Musí být podán s imdevimabem

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S IMDEVIMABEM – jednorázová injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekční/infuzní roztok
imdevimab
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

300 mg/2,5 ml

6. JINÉ

Musí být podán s kasirivimabem

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – vícedávková injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekční/infuzní roztok
kasirivimab/imdevimab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna vícedávková injekční lahvička obsahuje 1 332 mg kasirivimabu v 11,1 ml roztoku (120 mg/ml).
Jedna vícedávková injekční lahvička obsahuje 1 332 mg imdevimabu v 11,1 ml roztoku (120 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, sacharóza, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční/infuzní roztok

1 332 mg/11,1 ml

2 vícedávkové injekční lahvičky po 11,1 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

K intravenóznímu nebo subkutánnímu podání

Při i.v. podání musí být kasirivimab a imdevimab podány společně

Při s.c. podání musí být kasirivimab a imdevimab podány po sobě

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. **Injekčními lahvičkami netřepejte.** Uchovávejte injekční lahvičky ve vnější krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1601/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S KASIRIVIMABEM – vícedávková injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekční/infuzní roztok
kasirivimab
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 332 mg/11,1 ml

6. JINÉ

Musí být podán s imdevimabem

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S IMDEVIMABEM – vícedávková injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekční/infuzní roztok
imdevimab
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 332 mg/11,1 ml

6. JINÉ

Musí být podán s kasirivimabem

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekční/infuzní roztok kasirivimab a imdevimab

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ronapreve a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ronapreve používat
3. Jak se přípravek Ronapreve používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ronapreve uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ronapreve a k čemu se používá

Co je přípravek Ronapreve

Přípravek Ronapreve se skládá z léčivých látek kasirivimabu a imdevimabu. Kasirivimab a imdevimab jsou druhy bílkovin nazývané jako „monoklonální protilátky“.

K čemu se přípravek Ronapreve používá

Přípravek Ronapreve se používá k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří nevyžadují podání kyslíku k léčbě onemocnění covid-19 a kteří mají podle úsudku lékaře zvýšené riziko progresu do těžké formy onemocnění.

Přípravek Ronapreve se používá k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří vyžadují podání kyslíku k léčbě onemocnění covid-19 a kteří mají negativní test na protilátky (bílkoviny v obranném systému těla) proti onemocnění covid-19.

Přípravek Ronapreve se používá k prevenci (předcházení) onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg.

Jak přípravek Ronapreve působí

Přípravek Ronapreve se váže na bílkovinu s názvem spike protein, který se nachází na povrchu koronaviru. Virus pak nemůže pronikat do buněk a šířit se mezi nimi.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ronapreve používat

Nepoužívejte přípravek Ronapreve

- jestliže jste alergický(á) na kasirivimab, imdevimab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se Vás to týká, poraďte se co nejdříve se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

- Tento přípravek může vyvolat alergické reakce nebo reakce na infuzi nebo injekci. Projevy reakcí jsou uvedeny v bodu 4. Případný výskyt kteréhokoli z těchto projevů nebo příznaků okamžitě oznamte svému lékaři.

Děti a dospívající

Přípravek nepodávejte dětem do 12 let ani dospívajícím, kteří váží méně než 40 kg.

Další léčivé přípravky a přípravek Ronapreve

Před podáním přípravku Ronapreve informujte lékaře nebo zdravotní sestru, který (která) přípravek podává, o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a).

Po podání přípravku Ronapreve:

- informujte lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka, že Vám byl podán tento přípravek k léčbě nebo prevenci onemocnění covid-19
- před očkováním proti covid-19 informujte lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka, že Vám byl podán tento přípravek.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo pokud se domníváte, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

- Je to proto, že nejsou dostupné dostatečné informace o bezpečnosti použití tohoto přípravku během těhotenství.
- Přípravek bude podán pouze tehdy, pokud možné přínosy léčby převáží možná rizika pro matku a nenarozené dítě.

Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

- Je to proto, že není dostupný dostatek informací o tom, zda přípravek přechází do lidského mateřského mléka – případně jaké účinky by mohl mít na kojence nebo tvorbu mléka.
- Lékař Vám poradí, zda máte pokračovat v kojení nebo zda máte zahájit léčbu tímto přípravkem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by tento přípravek měl vliv na Vaši schopnost řídit.

3. Jak se přípravek Ronapreve používá

Jaká dávka se podává?

Doporučená dávka k léčbě onemocnění covid-19 bude záviset na závažnosti onemocnění.

Doporučená dávka k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří nevyžadují léčebné podání kyslíku, je 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu.

Doporučená dávka k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří vyžadují léčebné podání kyslíku, je 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu.

Doporučená dávka k prevenci onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, je 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu.

Doporučená dávka k dlouhodobé prevenci onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, je 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu jako úvodní dávka a následné dávky jsou 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu každé čtyři týdny.

Jak se přípravek podává?

Kasirivimab a imdevimab lze podat společně jedinou infuzí (kapačkou) do žíly, která trvá 20 až 60 minut. U pacientů, kteří nevyžadují léčebné podání kyslíku, lze tento přípravek také podat pod kůži postupně injekcemi jednu po druhé v různých místech na těle, pokud by infuze oddálila zahájení léčby. Lékař nebo zdravotní sestra určí, jak dlouho je třeba Vás po podání přípravku sledovat pro případ, že se u Vás vyskytnou jakékoliv nežádoucí účinky.

Máte-li jakékoliv další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U přípravku Ronapreve byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Reakce na infuzi

Pokud se u Vás během infuze nebo po infuzi vyskytnou kterékoliv z těchto projevů alergické reakce nebo reakce uvedené níže, okamžitě to sdělte svému lékaři. Lékař může infuzi zpomalit, přerušit nebo ukončit a může Vám podat jiné přípravky k léčbě příznaků. Ke známkám nebo příznakům alergické reakce nebo reakcí na infuzi mohou patřit:

Méně časté: možný výskyt u 1 ze 100 osob

- pocit na zvracení (nauzea)
- zimnice
- závrať
- návaly horka
- svědění
- abnormálně rychlé dýchání
- vyrážka

Vzácné: mohou se vyskytnout u 1 z 1 000 osob

- závažná alergická reakce (anafylaxe)
- alergické reakce
- svědivá vyrážka

Další hlášené nežádoucí účinky (frekvence není známa):

- mdloby, které mohou být doprovázeny svalovou křečí nebo záškuby

Reakce na subkutánní (podkožní) injekci

Pokud se u Vás po injekcích vyskytnou kterékoliv z těchto známek reakce, okamžitě to sdělte lékaři.

Časté: možný výskyt u 1 z 10 osob

- zarudnutí, podlitina, otok, bolest nebo svědivá vyrážka v místě injekce

Méně časté: možný výskyt u 1 ze 100 osob

- závrat'
- otok mízních uzlin poblíž místa injekce

Vzácné: mohou se vyskytnout u 1 z 1 000 osob

- svědění

Další hlášené nežádoucí účinky (frekvence není známa):

- mdloby, které mohou být doprovázeny svalovou křečí nebo záškuby

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ronapreve uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a na štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek Ronapreve budou uchovávat zdravotničtí pracovníci v nemocnicích a zdravotnických zařízeních za následujících podmínek:

- **Před použitím** uchovávejte neotevřený koncentrovaný roztok přípravku Ronapreve v chladničce do dne použití. Před naředěním nechte koncentrovaný roztok přirozeně dosáhnout pokojové teploty.
- **Naředěný** přípravek Ronapreve je třeba použít okamžitě. Je-li to nutné, lze vaky s naředěným roztokem uchovávat v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C po dobu nejvýše 72 hodin nebo při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 20 hodin. Pokud byl infuzní roztok uchováván v chladničce, po vyjmutí z chladničky je třeba jej před podáním nechat přibližně 30 minut ekvilibrovat na pokojovou teplotu.
- Připravené injekční stříkačky je třeba použít okamžitě. Je-li to nutné, uchovávejte připravené injekční stříkačky při teplotě 2 °C – 8 °C po dobu nejvýše 72 hodin nebo při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 24 hodin. Pokud byly injekční stříkačky uchovávány v chladničce, po vyjmutí z chladničky je třeba je před podáním nechat přibližně 10 až 15 minut ekvilibrovat na pokojovou teplotu.

Přípravek nepoužívejte, pokud si všimnete, že jsou v něm přítomny částice nebo že změnil barvu.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ronapreve obsahuje

- Léčivými látkami jsou kasirivimab a imdevimab. Jedna 6ml jednorázová injekční lahvička obsahuje 300 mg kasirivimabu nebo 300 mg imdevimabu.
- Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, sacharóza a voda pro injekci.

Jak přípravek Ronapreve vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Ronapreve je injekční/infuzní roztok. Je to čirý až mírně opalescentní a bezbarvý až nažloutlý roztok a dodává se v krabičkách, které obsahují 2 injekční lahvičky; každá injekční lahvička obsahuje jednu ze dvou léčivých látek.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel.: + 372 6 177 380

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(see Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel.: +371 - 6 7039831

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky. Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku.

Pokyny pro zdravotnické pracovníky

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekční/infuzní roztok

Kasirivimab a imdevimab musí být podány společně intravenózní infuzí (po naředění) nebo postupně subkutánní injekcí

Kasirivimab:

Jedna jednorázová injekční lahvička obsahuje 300 mg kasirivimabu ve 2,5 ml (120 mg/ml) čirého až mírně opalescentního a bezbarvého až nažloutlého roztoku.

Imdevimab:

Jedna jednorázová injekční lahvička obsahuje 300 mg imdevimabu ve 2,5 ml (120 mg/ml) čirého až mírně opalescentního a bezbarvého až nažloutlého roztoku.

Přehled léčby a prevence

Přípravek Ronapreve je indikován:

- k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří nevyžadují oxygenoterapii a kteří mají zvýšené riziko progresse do těžké formy onemocnění covid-19.
- k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří podstupují oxygenoterapii a kteří mají negativní výsledek testu na protilátky SARS-CoV-2.
- k prevenci onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg.

Doporučená dávka je v závislosti na klinické indikaci:

- 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu nebo
- 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu nebo
- 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu.

Příprava k podání intravenózní infuze

Koncentrovaný roztok přípravku Ronapreve musí být za aseptických podmínek naředěn roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo (5%) roztokem glukózy pro injekci o koncentraci 50 mg/ml k přípravě infuze. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

1. Vyjměte injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem z chladničky a nechte je před přípravou přibližně 20 minut ekvilibrovat na pokojovou teplotu. Injekční lahvičky nevystavujte přímému teplu. Injekčními lahvičkami netřeptejte.
2. Před podáním injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem vizuálně zkontrolujte na přítomnost pevných částic a změnu barvy. V případě přítomnosti pevných částic nebo změny barvy je třeba injekční lahvičku zlikvidovat a použít novou injekční lahvičku.
 - Roztok v jednotlivých injekčních lahvičkách musí být čirý až slabě opalescentní, bezbarvý až nažloutlý.
3. Připravte si předplněný intravenózní infuzní vak (vyrobený z polyvinylchloridu [PVC] nebo polyolefinu [PO]) s obsahem buď 50 ml, 100 ml, 150 ml, nebo 250 ml (0,9%) roztoku chloridu sodného pro injekci o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztoku glukózy pro injekci o koncentraci 50 mg/ml.

4. Pomocí sterilní injekční stříkačky s jehlou odeberte z jednotlivých injekčních lahviček s kasirivimabem a imdevimabem odpovídající objem roztoku a vstříknete ho do předplněného infuzního vaku s obsahem (0,9%) roztoku chloridu sodného pro injekci o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztoku glukózy pro injekci o koncentraci 50 mg/ml (viz tabulka 1 a 2).
5. Infuzní vak jemně několikrát převraťte, aby se obsah promíchal. Vakem netřepejte.
6. Přípravek neobsahuje konzervační látky, naředěný infuzní roztok má být podán okamžitě.
 - Pokud nelze naředěný infuzní roztok kasirivimabu a imdevimabu podat okamžitě, lze jej uchovávat v chladničce po dobu nejvýše 72 hodin nebo při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 20 hodin. Pokud byl infuzní roztok uchováván v chladničce, po vyjmutí z chladničky je třeba jej před podáním nechat přibližně 30 minut ekvilibrovat na pokojovou teplotu.

Tabulka 1: Pokyny k doporučenému ředění a k podání 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu nebo 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu intravenózní infuzí

Indikace	Objem předplněného infuzního vaku obsahujícího (0,9%) roztok chloridu sodného (9 mg/ml) nebo (5%) roztok glukózy (50 mg/ml)	Dávka přípravku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, který je třeba odebrat z jednotlivých injekčních lahviček a přidat do jediného předplněného 50 – 250ml infuzního vaku obsahujícího (0,9%) roztok chloridu sodného (9 mg/ml) nebo (5%) roztok glukózy (50 mg/ml) ke společnému podání	Minimální délka infuze
Léčba (pacienti, kteří nevyžadují oxygenoterapii), postexpoziční profylaxe (jediná dávka), preexpoziční profylaxe (počáteční dávka)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	2,5 ml ze dvou jednorázových 300mg injekčních lahviček s kasirivimabem 2,5 ml ze dvou jednorázových 300mg injekčních lahviček s imdevimabem	20 minut
	250 ml				30 minut
Preexpoziční profylaxe (opakovaná dávka)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jedné jednorázové 300mg injekční lahvičky s kasirivimabem 2,5 ml z jedné jednorázové 300mg injekční lahvičky s imdevimabem	20 minut
	250 ml				30 minut

Tabulka 2: Pokyny k doporučenému ředění a k podání 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu intravenózní infuzí

Indikace	Objem předplněného infuzního vaku obsahujícího (0,9%) roztok chloridu sodného (9 mg/ml) nebo (5%) roztok glukózy (50 mg/ml)	Dávka přípravku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, který je třeba odebrat z jednotlivých injekčních lahviček a přidat do jednoho 50–250ml infuzního vaku obsahujícího (0,9%) roztok chloridu sodného (9 mg/ml) nebo (5%) roztok glukózy (50 mg/ml) ke společnému podání	Minimální délka infuze
Léčba (pacienti, kteří vyžadují oxygenoterapii)	250 ml*	4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu	66,6 ml	Celkem 33,3 ml kasirivimabu z 300mg jednorázových injekčních lahviček Celkem 33,3 ml imdevimabu z 300mg jednorázových injekčních lahviček	60 minut

* Před podáním kasirivimabu a imdevimabu odeberte z infuzního vaku 66,6 ml (0,9%) roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml a odebraný roztok zlikvidujte.

Podání intravenózní infuze

Infuzní roztok přípravku Ronapreve má být připravován zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky.

- Připravte si doporučený materiál pro infuzi:
 - infuzní soupravu z polyvinylchloridu (PVC), z PVC potaženého polyethylenem (PE) nebo z polyuretanu (PU).
 - in-line nebo přídavný 0,2µm až 5µm polyethersulfonový, polysulfonový nebo polyamidový filtr k intravenóznímu podání.
- Připojte infuzní soupravu k intravenóznímu vaku.
- Propláchněte infuzní soupravu.
- Podejte celý objem infuzního roztoku ve vaku pomocí pumpy nebo po spádu intravenózní hadičkou obsahující sterilní přímý nebo přídavný 0,2µm až 5µm polyethersulfonový, polysulfonový nebo polyamidový filtr k intravenóznímu podání.
- Infuze se podává po dobu 20 – 60 minut. Jestliže se u pacienta vyskytnou jakékoliv projevy reakce na infuzi nebo jiné nežádoucí příhody, lze infuzi zpomalit, přerušit nebo ukončit.
- Připravený infuzní roztok nepodávejte současně s žádným jiným léčivým přípravkem. Kompatibilita roztoku kasirivimabu a imdevimabu s intravenózními roztoky a léčivými přípravky kromě (0,9%) roztoku chloridu sodného pro injekci o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztoku glukózy pro injekci o koncentraci 50 mg/ml není známa.
- Po dokončení infuze propláchněte hadičku (0,9%) roztokem chloridu sodného pro injekci o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztokem glukózy pro injekci o koncentraci 50 mg/ml, aby bylo zajištěno podání požadované dávky.

Příprava k subkutánní injekci

Vyjměte injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem z chladničky a nechte je před přípravou přibližně 20 minut ekvilibrovat na pokojovou teplotu. Lahvičky nevystavujte přímému teplu. Lahvičkami netřepejte.

Před podáním injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem vizuálně zkontrolujte na přítomnost pevných částic a změnu barvy. V případě přítomnosti pevných částic nebo změny barvy je třeba injekční lahvičku zlikvidovat a použít novou injekční lahvičku. Roztok v jednotlivých injekčních lahvičkách musí být čirý až slabě opalescentní, bezbarvý až nažloutlý.

1. K přípravě přípravku Ronapreve je třeba použít odpovídající počet injekčních stříkaček (viz tabulka 3). Připravte si 3ml nebo 5ml polypropylenové injekční stříkačky s Luerovou spojkou a 21G jehly určené k nabrání léku.
2. Pomocí sterilní injekční stříkačky s jehlou odeberte odpovídající objem kasirivimabu a imdevimabu z jednotlivých injekčních lahviček do každé injekční stříkačky (viz tabulka 3), tj. celkem do 4 injekčních stříkaček pro kombinovanou celkovou dávku 1 200 mg nebo celkem do 2 injekčních stříkaček pro kombinovanou celkovou dávku 600 mg. Zbýlý přípravek uchovávejte podle pokynů.
3. Vyměňte 21G jehlu určenou k nabrání léku za 25G nebo 27G jehlu určenou k aplikaci subkutánní injekce.
4. Přípravek neobsahuje konzervační látky, a proto je nutné připravené injekční stříkačky okamžitě aplikovat. Pokud nelze připravené injekční stříkačky s kasirivimabem a imdevimabem aplikovat ihned, lze je uchovávat při teplotě 2 °C – 8 °C po dobu nejvýše 72 hodin nebo při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 24 hodin. Pokud byly injekční stříkačky uchovávány v chladničce, po vyjmutí z chladničky je třeba je před podáním nechat přibližně 10 až 15 minut ekvilibrovat na pokojovou teplotu.

Tabulka 3: Příprava 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu nebo 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu pro subkutánní injekci

Indikace	Dávka přípravku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, který je třeba odebrat z jednotlivých injekčních lahviček k přípravě 4 injekčních stříkaček
Léčba (pacienti, kteří nevyžadují oxygenoterapii), postexpoziční profylaxe (jediná dávka), preexpoziční profylaxe (počáteční dávka)	600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	2,5 ml ze dvou jednorázových 300mg lahviček s kasirivimabem 2,5 ml ze dvou jednorázových 300mg lahviček s imdevimabem
Indikace	Dávka přípravku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, který je třeba odebrat z jednotlivých injekčních lahviček k přípravě 2 injekčních stříkaček
Preexpoziční profylaxe (opakovaná dávka)	300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jedné jednorázové 300mg lahvičky s kasirivimabem 2,5 ml z jedné jednorázové 300mg lahvičky s imdevimabem

Podání subkutánní injekce

- K podání 1 200mg dávky přípravku Ronapreve (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) si připravte 4 injekční stříkačky (viz tabulka 3) a připravte se na subkutánní injekce.
- K podání 600mg dávky přípravku Ronapreve (300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu) si připravte 2 injekční stříkačky (viz tabulka 3) a připravte se na subkutánní injekce.
- Vzhledem k objemu aplikujte subkutánní injekce kasirivimabu postupně v různých místech na těle (na horní části stehen, vnější části paže nebo na břicho kromě vzdálenosti 5 cm od pupku a pasu).

Sledování a hlášení nežádoucích účinků

- Sledujte výskyt nežádoucích účinků během i po podání infuze nebo injekce v souladu s platnou lékařskou praxí. Jestliže se u pacienta vyskytnou jakékoliv projevy reakce na infuzi nebo jiné nežádoucí příhody, lze infuzi zpomalit nebo přerušit. Při projevech nebo příznacích klinicky významné hypersenzitivní reakce nebo anafylaxe okamžitě přerušete podávání a zahajte vhodnou léčbu a/nebo podpůrnou terapii.
- Nežádoucí účinky nahláste prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

Uchovávání

- **Před použitím** uchovávejte injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C, dokud je nebudete potřebovat. Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabičce za „Použitelné do:“ a na štítku injekční lahvičky za „EXP“.
- Koncentráty kasirivimabu a imdevimabu jsou čiré až mírně opalescentní a bezbarvé až nažloutlé roztoky.
- **Před naředěním** nechte injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem přirozeně dosáhnout pokojové teploty (do 25 °C).
- **Po počátečním propíchnutí 6ml injekční lahvičky** je třeba léčivý přípravek okamžitě použít a veškerý zbytek je třeba zlikvidovat.
- **Naředěný** přípravek Ronapreve je třeba okamžitě použít. Je-li to nutné, lze vaky s naředěným roztokem uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu nejvýše 20 hodin nebo při teplotě 2 °C – 8 °C po dobu nejvýše 72 hodin. Z mikrobiologického hlediska je třeba připravený infuzní roztok okamžitě použít. Není-li použit okamžitě, odpovědnost za dobu a podmínky uchovávání před použitím nese uživatel a doba normálně nemá překročit 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění nebylo provedeno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekční/infuzní roztok kasirivimab a imdevimab

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ronapreve a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ronapreve používat
3. Jak se přípravek Ronapreve používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ronapreve uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ronapreve a k čemu se používá

Co je přípravek Ronapreve

Přípravek Ronapreve se skládá z léčivých látek kasirivimabu a imdevimabu. Kasirivimab a imdevimab jsou druhy bílkovin nazývané jako „monoklonální protilátky“.

K čemu se přípravek Ronapreve používá

Přípravek Ronapreve se používá k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří nevyžadují podání kyslíku k léčbě onemocnění covid-19 a kteří mají podle úsudku lékaře zvýšené riziko progresu do těžké formy onemocnění.

Přípravek Ronapreve se používá k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří vyžadují podání kyslíku k léčbě onemocnění covid-19 a kteří mají negativní test na protilátky (bílkoviny v obranném systému těla) proti onemocnění covid-19.

Přípravek Ronapreve se používá k prevenci (předcházení) onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg.

Jak přípravek Ronapreve působí

Přípravek Ronapreve se váže na bílkovinu s názvem spike protein, který se nachází na povrchu koronaviru. Virus pak nemůže pronikat do buněk a šířit se mezi nimi.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ronapreve používat

Nepoužívejte přípravek Ronapreve

- jestliže jste alergický(á) na kasirivimab, imdevimab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se Vás to týká, poraďte se co nejdříve se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

- Tento přípravek může vyvolat alergické reakce nebo reakce na infuzi nebo injekci. Projevy reakcí jsou uvedeny v bodu 4. Případný výskyt kteréhokoli z těchto projevů nebo příznaků okamžitě oznamte svému lékaři.

Děti a dospívající

Přípravek nepodávejte dětem do 12 let ani dospívajícím, kteří váží méně než 40 kg.

Další léčivé přípravky a přípravek Ronapreve

Před podáním přípravku Ronapreve informujte lékaře nebo zdravotní sestru, který (která) přípravek podává, o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a).

Po podání přípravku Ronapreve:

- informujte lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka, že Vám byl podán tento přípravek k léčbě nebo prevenci onemocnění covid-19
- před očkovaním proti covid-19 informujte lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka, že Vám byl podán tento přípravek.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo pokud se domníváte, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

- Je to proto, že nejsou dostupné dostatečné informace o bezpečnosti použití tohoto přípravku během těhotenství.
- Přípravek bude podán pouze tehdy, pokud možné přínosy léčby převáží možná rizika pro matku a nenarozené dítě.

Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

- Je to proto, že není dostupný dostatek informací o tom, zda přípravek přechází do lidského mateřského mléka – případně jaké účinky by mohl mít na kojence nebo tvorbu mléka.
- Lékař Vám poradí, zda máte pokračovat v kojení nebo zda máte zahájit léčbu tímto přípravkem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by tento přípravek měl vliv na Vaši schopnost řídit.

3. Jak se přípravek Ronapreve používá

Jaká dávka se podává?

Doporučená dávka k léčbě onemocnění covid-19 bude záviset na závažnosti onemocnění.

Doporučená dávka k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří nevyžadují léčebné podání kyslíku, je 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu.

Doporučená dávka k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří vyžadují léčebné podání kyslíku, je 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu.

Doporučená dávka k prevenci onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, je 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu.

Doporučená dávka k dlouhodobé prevenci onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, je 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu jako úvodní dávka a následné dávky jsou 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu každé čtyři týdny.

Jak se přípravek podává?

Kasirivimab a imdevimab lze podat společně jedinou infuzí (kapačkou) do žíly, která trvá 20 až 60 minut. U pacientů, kteří nevyžadují léčebné podání kyslíku, lze tento přípravek také podat pod kůži postupně injekcemi jednu po druhé v různých místech na těle, pokud by infuze oddálila zahájení léčby. Lékař nebo zdravotní sestra určí, jak dlouho je třeba Vás po podání přípravku sledovat pro případ, že se u Vás vyskytnou jakékoliv nežádoucí účinky.

Máte-li jakékoliv další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U přípravku Ronapreve byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Reakce na infuzi

Pokud se u Vás během infuze nebo po infuzi vyskytnou kterékoliv z těchto projevů alergické reakce nebo reakce uvedené níže, okamžitě to sdělte svému lékaři. Lékař může infuzi zpomalit, přerušit nebo ukončit a může Vám podat jiné přípravky k léčbě příznaků. Ke známkám nebo příznakům alergické reakce nebo reakcí na infuzi mohou patřit:

Méně časté: možný výskyt u 1 ze 100 osob

- pocit na zvracení (nauzea)
- zimnice
- závrať
- návaly horka
- svědění
- abnormálně rychlé dýchání
- vyrážka

Vzácné: mohou se vyskytnout u 1 z 1 000 osob

- závažná alergická reakce (anafylaxe)
- alergické reakce
- svědivá vyrážka

Další hlášené nežádoucí účinky (frekvence není známa):

- mdloby, které mohou být doprovázeny svalovou křečí nebo záškuby

Reakce na subkutánní (podkožní) injekci

Pokud se u Vás po injekcích vyskytnou kterékoliv z těchto známek reakce, okamžitě to sdělte lékaři.

Časté: možný výskyt u 1 z 10 osob

- zarudnutí, podlitina, otok, bolest nebo svědivá vyrážka v místě injekce

Méně časté: možný výskyt u 1 ze 100 osob

- závrat
- otok mízních uzlin poblíž místa injekce

Vzácné: mohou se vyskytnout u 1 z 1 000 osob

- svědění

Další hlášené nežádoucí účinky (frekvence není známa):

- mdloby, které mohou být doprovázeny svalovou křečí nebo záškuby

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ronapreve uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a na štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek Ronapreve budou uchovávat zdravotničtí pracovníci v nemocnicích a zdravotnických zařízeních za následujících podmínek:

- **Před použitím** uchovávejte neotevřený koncentrovaný roztok přípravku Ronapreve v chladničce do dne použití. Před naředěním nechte koncentrovaný roztok přirozeně dosáhnout pokojové teploty.
- **Naředěný** přípravek Ronapreve je třeba použít okamžitě. Je-li to nutné, lze vaky s naředěným roztokem uchovávat v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C po dobu nejvýše 72 hodin nebo při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 20 hodin. Pokud byl infuzní roztok uchováván v chladničce, po vyjmutí z chladničky je třeba jej před podáním nechat přibližně 30 minut ekvilibrovat na pokojovou teplotu.
- Připravené injekční stříkačky je třeba použít okamžitě. Je-li to nutné, uchovávejte připravené injekční stříkačky při teplotě 2 °C – 8 °C po dobu nejvýše 72 hodin nebo při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 24 hodin. Pokud byly injekční stříkačky uchovávány v chladničce, po vyjmutí z chladničky je třeba je před podáním nechat přibližně 10 až 15 minut ekvilibrovat na pokojovou teplotu.

Přípravek nepoužívejte, pokud si všimnete, že jsou v něm přítomny částice nebo že změnil barvu.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ronapreve obsahuje

- Léčivými látkami jsou kasirivimab a imdevimab. Jedna vícedávková 20ml injekční lahvička obsahuje 1 332 mg kasirivimabu nebo 1 332 mg imdevimabu.
- Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, sacharóza a voda pro injekci.

Jak přípravek Ronapreve vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Ronapreve je injekční/infuzní roztok. Je to čirý až mírně opalescentní a bezbarvý až nažloutlý roztok a dodává se v krabičkách, které obsahují 2 injekční lahvičky; každá injekční lahvička obsahuje jednu ze dvou léčivých látek.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(see Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel.: + 372 6 177 380

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel.: +371 - 6 7039831

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky. Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku.

Pokyny pro zdravotnické pracovníky

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekční/infuzní roztok

Kasirivimab a imdevimab musí být podány společně intravenózní infuzí (po naředění) nebo postupně subkutánní injekcí

Kasirivimab:

Jedna vícedávková injekční lahvička obsahuje 1 332 mg kasirivimabu v 11,1 ml (120 mg/ml) čirého až mírně opalescentního a bezbarvého až nažloutlého roztoku.

Imdevimab:

Jedna vícedávková injekční lahvička obsahuje 1 332 mg imdevimabu v 11,1 ml (120 mg/ml) čirého až mírně opalescentního a bezbarvého až nažloutlého roztoku.

Přehled léčby a prevence

Přípravek Ronapreve je indikován:

- k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří nevyžadují oxygenoterapii a kteří mají zvýšené riziko progresse do těžké formy onemocnění covid-19.
- k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří podstupují oxygenoterapii a kteří mají negativní výsledek testu na protilátky SARS-CoV-2.
- k prevenci onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg.

Doporučená dávka je v závislosti na klinické indikaci:

- 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu nebo
- 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu nebo
- 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu.

Příprava k podání intravenózní infuze

Koncentrovaný roztok přípravku Ronapreve musí být za aseptických podmínek naředěn roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo (5%) roztokem glukózy pro injekci o koncentraci 50 mg/ml k přípravě infuze. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

1. Vyjměte injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem z chladničky a nechte je před přípravou přibližně 20 minut ekvilibrovat na pokojovou teplotu. Injekční lahvičky nevystavujte přímému teplu. Injekčními lahvičkami netřepteje.
2. Před podáním injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem vizuálně zkontrolujte na přítomnost pevných částic a změnu barvy. V případě přítomnosti pevných částic nebo změny barvy je třeba injekční lahvičku zlikvidovat a použít novou injekční lahvičku.
 - Roztok v jednotlivých injekčních lahvičkách musí být čirý až slabě opalescentní, bezbarvý až nažloutlý.
3. Připravte si předplněný intravenózní infuzní vak (vyrobený z polyvinylchloridu [PVC] nebo polyolefinu [PO]) s obsahem buď 50 ml, 100 ml, 150 ml, nebo 250 ml (0,9%) roztoku chloridu sodného pro injekci o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztoku glukózy pro injekci o koncentraci 50 mg/ml.

4. Pomocí sterilní injekční stříkačky s jehlou odeberte z jednotlivých injekčních lahviček s kasirivimabem a imdevimabem odpovídající objem roztoku a vstříknete ho do předplněného infuzního vaku s obsahem (0,9%) roztoku chloridu sodného pro injekci o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztoku glukózy pro injekci o koncentraci 50 mg/ml (viz tabulka 1 a 2).
5. Infuzní vak jemně několikrát převraťte, aby se obsah promíchal. Vakem netřepejte.
6. Přípravek neobsahuje konzervační látky, naředěný infuzní roztok má být podán okamžitě.
 - Pokud nelze naředěný infuzní roztok kasirivimabu a imdevimabu podat okamžitě, lze jej uchovávat v chladničce po dobu nejvýše 72 hodin nebo při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 20 hodin. Pokud byl infuzní roztok uchováván v chladničce, po vyjmutí z chladničky je třeba jej před podáním nechat přibližně 30 minut ekvilibrovat na pokojovou teplotu.

Tabulka 1: Pokyny k doporučenému ředění a k podání 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu nebo 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu intravenózní infuzí

Indikace	Objem předplněného infuzního vaku obsahujícího (0,9%) roztok chloridu sodného 9 mg/ml nebo (5%) roztok glukózy (50 mg/ml)	Dávka přípravku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, který je třeba odebrat z jednotlivých injekčních lahviček a přidat do jediného předplněného 50 – 250ml infuzního vaku obsahujícího (0,9%) roztok chloridu sodného 9 mg/ml nebo (5%) roztok glukózy (50 mg/ml) ke společnému podání	Minimální délka infuze
Léčba (pacienti, kteří nevyžadují oxygenoterapii), postexpoziční profylaxe (jediná dávka), preexpoziční profylaxe (počáteční dávka)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	5 ml z jedné vícedávkové 1 332mg injekční lahvičky s kasirivimabem	20 minut
	250 ml			5 ml z jedné vícedávkové 1 332mg injekční lahvičky s imdevimabem	30 minut
Preexpoziční profylaxe (opakovaná dávka)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jedné vícedávkové 1 332mg injekční lahvičky s kasirivimabem	20 minut
	250 ml			2,5 ml z jedné vícedávkové 1 332mg injekční lahvičky s imdevimabem	30 minut

Tabulka 2: Pokyny k doporučenému ředění a k podání 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu intravenózní infuzí

Indikace	Objem předplněného infuzního vaku obsahujícího (0,9%) roztok chloridu sodného 9 mg/ml nebo (5%) roztok glukózy (50 mg/ml)	Dávka přípravku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, který je třeba odebrat z jednotlivých injekčních lahviček a přidat do jednoho 50–250ml infuzního vaku obsahujícího (0,9%) roztok chloridu sodného 9 mg/ml nebo (5%) roztok glukózy (50 mg/ml) ke společnému podání	Minimální délka infuze
Léčba (pacienti, kteří vyžadují oxygenoterapii)	250 ml*	4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu	66,6 ml	11,1 ml ze tří vícedávkových 1 332mg injekčních lahviček kasirivimabu 11,1 ml ze tří vícedávkových 1 332mg injekčních lahviček imdevimabu	60 minut

* Před podáním kasirivimabu a imdevimabu odeberte z infuzního vaku 66,6 ml (0,9%) roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml a odebraný roztok zlikvidujte.

Podání intravenózní infuze

Infuzní roztok přípravku Ronapreve má být připravován zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky.

- Připravte si doporučený materiál pro infuzi:
 - infuzní soupravu z polyvinylchloridu (PVC), z PVC potaženého polyethylenem (PE) nebo z polyuretanu (PU).
 - in-line nebo přídavný 0,2µm až 5µm polyethersulfonový, polysulfonový nebo polyamidový filtr k intravenóznímu podání.
- Připojte infuzní soupravu k intravenóznímu vaku.
- Propláchněte infuzní soupravu.
- Podejte celý objem infuzního roztoku ve vaku pomocí pumpy nebo po spádu intravenózní hadičkou obsahující sterilní přímý nebo přídavný 0,2µm až 5µm polyethersulfonový, polysulfonový nebo polyamidový filtr k intravenóznímu podání.
- Infuze se podává po dobu 20 – 60 minut. Jestliže se u pacienta vyskytnou jakékoliv projevy reakce na infuzi nebo jiné nežádoucí příhody, lze infuzi zpomalit, přerušit nebo ukončit.
- Připravený infuzní roztok nepodávejte současně s žádným jiným léčivým přípravkem. Kompatibilita roztoku kasirivimabu a imdevimabu s intravenózními roztoky a léčivými přípravky kromě (0,9%) roztoku chloridu sodného pro injekci o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztoku glukózy pro injekci o koncentraci 50 mg/ml není známa.
- Po dokončení infuze propláchněte hadičku (0,9%) roztokem chloridu sodného pro injekci o koncentraci 9 mg/ml nebo (5%) roztokem glukózy pro injekci o koncentraci 50 mg/ml, aby bylo zajištěno podání požadované dávky.

Příprava k subkutánní injekci

Vyjměte injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem z chladničky a nechte je před přípravou přibližně 20 minut ekvilibrovat na pokojovou teplotu. Lahvičky nevystavujte přímému teplu. Lahvičkami netřepejte.

Před podáním injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem vizuálně zkontrolujte na přítomnost pevných částic a změnu barvy. V případě přítomnosti pevných částic nebo změny barvy je třeba injekční lahvičku zlikvidovat a použít novou injekční lahvičku. Roztok v jednotlivých injekčních lahvičkách musí být čirý až slabě opalescentní, bezbarvý až nažloutlý.

1. K přípravě přípravku Ronapreve je třeba použít odpovídající počet injekčních stříkaček (viz tabulka 3). Připravte si 3ml nebo 5ml polypropylenové injekční stříkačky s Luerovou spojkou a 21G jehly určené k nabrání léku.
2. Pomocí sterilní injekční stříkačky s jehlou odeberte odpovídající objem kasirivimabu a imdevimabu z jednotlivých injekčních lahviček do každé injekční stříkačky (viz tabulka 3), tj. celkem do 4 injekčních stříkaček pro kombinovanou celkovou dávku 1 200 mg nebo celkem do 2 injekčních stříkaček pro kombinovanou celkovou dávku 600 mg. Zbylý přípravek uchovávejte podle pokynů.
3. Vyměňte 21G jehlu určenou k nabrání léku za 25G nebo 27G jehlu určenou k aplikaci subkutánní injekce.
4. Přípravek neobsahuje konzervační látky, a proto je nutné připravené injekční stříkačky okamžitě aplikovat. Pokud nelze připravené injekční stříkačky s kasirivimabem a imdevimabem aplikovat ihned, lze je uchovávat při teplotě 2 °C – 8 °C po dobu nejvýše 72 hodin nebo při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 24 hodin. Pokud byly injekční stříkačky uchovávány v chladničce, po vyjmutí z chladničky je třeba je před podáním nechat přibližně 10 až 15 minut ekvilibrovat na pokojovou teplotu.

Tabulka 3: Příprava 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu nebo 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu pro subkutánní injekci

Indikace	Dávka přípravku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, který je třeba odebrat z jednotlivých injekčních lahviček k přípravě 4 injekčních stříkaček
Léčba (pacienti, kteří nevyžadují oxygenoterapii), postexpoziční profylaxe (jediná dávka), preexpoziční profylaxe (počáteční dávka)	600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	2,5 ml (2x) z jedné vícedávkové 1 332mg injekční lahvičky s kasirivimabem 2,5 ml (2x) z jedné vícedávkové 1 332mg injekční lahvičky s imdevimabem
Indikace	Dávka přípravku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, který je třeba odebrat z jednotlivých injekčních lahviček k přípravě 2 injekčních stříkaček
Preexpoziční profylaxe (opakovaná dávka)	300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jedné vícedávkové 1 332mg lahvičky s kasirivimabem 2,5 ml z jedné vícedávkové 1 332mg lahvičky s imdevimabem

Podání subkutánní injekce

- K podání 1 200mg dávky přípravku Ronapreve (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) si připravte 4 injekční stříkačky (viz tabulka 3) a připravte se na subkutánní injekce.
- K podání 600mg dávky přípravku Ronapreve (300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu) si připravte 2 injekční stříkačky (viz tabulka 3) a připravte se na subkutánní injekce.
- Vzhledem k objemu aplikujte subkutánní injekce kasirivimabu postupně v různých místech na těle (na horní části stehen, vnější části paže nebo na břicho kromě vzdálenosti 5 cm od pupku a pasu).

Sledování a hlášení nežádoucích účinků

- Sledujte výskyt nežádoucích účinků během i po podání infuze nebo injekce v souladu s platnou lékařskou praxí. Jestliže se u pacienta vyskytnou jakékoliv projevy reakce na infuzi nebo jiné nežádoucí příhody, lze infuzi zpomalit nebo přerušit. Při projevech nebo příznacích klinicky významné hypersenzitivní reakce nebo anafylaxe okamžitě přerušte podávání a zahajte vhodnou léčbu a/nebo podpůrnou terapii.
- Nežádoucí účinky nahláste prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

Uchovávání

- **Před použitím** uchovávejte injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C, dokud je nebudete potřebovat. Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabici za „Použitelné do:“ a na štítku injekční lahvičky za „EXP“.
- Koncentráty kasirivimabu a imdevimabu jsou čiré až mírně opalescentní a bezbarvé až nažloutlé roztoky.
- **Před naředěním** nechte injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem přirozeně dosáhnout pokojové teploty (do 25 °C).
- **Po počátečním propíchnutí 20ml injekční lahvičky**, není-li použit okamžitě, může být přípravek v injekční lahvičce uchovávan po dobu 16 hodin při pokojové teplotě do 25 °C nebo po dobu nejvýše 48 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C). Po uplynutí této doby a podmínek je uchovávání v odpovědnosti uživatele.
- **Naředěný** přípravek Ronapreve je třeba okamžitě použít. Je-li to nutné, lze vaky s naředěným roztokem uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu nejvýše 20 hodin nebo při teplotě 2 °C – 8 °C po dobu nejvýše 72 hodin. Z mikrobiologického hlediska je třeba připravený infuzní roztok okamžitě použít. Není-li použit okamžitě, odpovědnost za dobu a podmínky uchovávání před použitím nese uživatel a doba normálně nemá překročit 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění nebylo provedeno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.