

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ronapreve 300 mg + 300 mg oldatos injekció/infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Összecsomagolt, 300 mg hatóanyagtartalmú, egyszer használatos injekciós üvegek

300 mg kaszirivimabot tartalmaz 2,5 ml oldatban (120 mg/ml) kaszirivimab-tartalmú injekciós üvegenként.

300 mg imdevimabot tartalmaz 2,5 ml oldatban (120 mg/ml) imdevimab-tartalmú injekciós üvegenként.

A kaszirivimab és az imdevimab két IgG1 rekombináns humán monoklonális antitest, amelyeket rekombináns DNS-technológiával állítanak elő kínai hörcsög petefészek sejtekben.

Ismert hatású segédanyag(ok):

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció/infúzió.

Tiszta vagy enyhén opálos és színtelen vagy halványsárga, pH 6,0 kémhatású oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Ronapreve javallott:

- a COVID-19 kezelésére olyan felnőtteknél, illetve a 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülőknél, akiknél nincs szükség kiegészítő oxigénkezelésre, és akiknél fokozott a kockázata annak, hogy a COVID-19 súlyos fokúvá válik.
- a COVID-19 kezelésére olyan felnőtteknél, illetve a 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülőknél, akik kiegészítő oxigénkezelést kapnak és SARS-CoV-2-antitest teszteredményük negatív.
- a COVID-19 megelőzésére felnőtteknél, illetve a 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülőknél.

A Ronapreve alkalmazásakor figyelembe kell venni a Ronapreve aggodalomra okot adó vírusvariánsokkal szemben mutatott aktivitásáról elérhető információkat. Lásd a 4.4 és 5.1 pontokat.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A beadásnak olyan körülmények között kell történnie, ahol a súlyos túlérzékenységi reakciók, például az anaphylaxia kezelésére lehetőség van. A betegeket a gyógyszer beadása után monitorozni kell a helyi orvosi gyakorlatnak megfelelően.

Adagolás

Kezelés

A dózis kiegészítő oxigénkezelést nem igénylő betegeknél 600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab egyszeri intravénás infúzióként vagy subcutan injekció formájában beadva (lásd 1. és 3. táblázat). Lásd a 4.4 és 5.1 pontokat. Csak ezeknél a betegeknél a kaszirivimab és imdevimab beadásának a COVID-19 tüneteinek megjelenését követően 7 napon belül kell megtörténnie.

Azon betegek esetében, akiknek kiegészítő oxigénkezelésre van szükségük (beleértve az alacsony- és magas áramlású oxigén-eszközöket, gépi lélegeztetést vagy extracorporalis membrán oxigenizációt (ECMO)) a dózis 4000 mg kaszirivimab és 4000 mg imdevimab egyszeri intravénás infúzióként beadva (lásd a Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml készítmény alkalmazási előírásának 2. táblázatát). Lásd az 5.1 pontot.

Megelőzés

Expozíció utáni profilaxis

A felnőtt betegeknél és a 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülő betegek esetében az adag 600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab egyszeri intravénás infúzióként vagy subcutan injekció formájában beadva (lásd 1. és 3. táblázat).

A kaszirivimab és imdevimab beadásának a COVID-19-ben szenvedő beteggel való kontaktust követően a lehető leghamarabb meg kell történnie.

Expozíció előtti profilaxis

A kezdő dózis felnőtt betegeknél és a 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülő betegeknél 600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab egyszeri intravénás infúzióban vagy subcutan injekció formájában beadva (lásd 1. és 3. táblázat). Ezt követően a 300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab dózis egyszeri intravénás infúzióval vagy subcutan injekcióval történő beadását 4 hetente meg lehet ismételni, amíg a profilaxisra szükség van. Nincsenek adatok a 24 hetet (6 adag) meghaladó ismételt adagolásról.

Kihagyott adag

Ha az expozíció előtti profilaxisban az ismételt adagolás során a Ronapreve egy adagja kimaradt, akkor azt be kell adni, amint lehetséges. Ezt követően az adagolási rendet úgy kell beállítani, hogy a dózisok közötti megfelelő időköz megmaradjon.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A kaszirivimab és az imdevimab biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Ronapreve kizárólag intravénásan vagy subcutan alkalmazható.

Intravénás infúzió

A Ronapreve előkészítésére és beadására vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

1. táblázat: Ajánlott hígítási és intravénás infúziós beadásra vonatkozó utasítások 600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab, illetve 300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab adaghoz

Javallat	Előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó infúziós zsák mérete	Ronapreve dózis	Teljes térfogat 1 adaghoz	Az a térfogat, amelyet együttes alkalmazáskor az egyes injekciós üvegekből ki kell venni és egy előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó 50-250 ml-es infúziós zsákba be kell fecskendezni	Minimális infúziós idő
Kezelés (kiegészítő oxigénkezelésre nem szoruló betegek), expozíció utáni profilaxis (egyszeri dózis), expozíció előtti profilaxis (kezdő dózis)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml két darab 300 mg kaszirivimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegből 2,5 ml két darab 300 mg imdevimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegből	20 perc
	250 ml				30 perc
Expozíció előtti profilaxis (ismételt adagolás)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml egy darab 300 mg kaszirivimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegből 2,5 ml egy darab 300 mg imdevimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegből	20 perc
	250 ml				30 perc

2. táblázat: Ajánlott hígítási és intravénás infúziós beadásra vonatkozó utasítások 4000 mg kaszirivimab és 4000 mg imdevimab adaghoz

Javallat	Előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó infúziós zsák mérete	Ronapreve dózis	Teljes térfogat 1 adaghoz	Az a térfogat, amelyet együttes alkalmazáskor az egyszer használatos injekciós üvegekből ki kell venni és egy előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó 50-250 ml-es infúziós zsákba be kell fecskendezni	Minimális infúziós idő
Kezelés (betegek, akiknél kiegészítő oxigénkezelésre van szükség)	250 ml *	4000 mg kaszirivimab és 4000 mg imdevimab	66,6 ml	Összesen 33,3 ml a 300 mg kaszirivimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegekből Összesen 33,3 ml a 300 mg imdevimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegekből <i>Lásd még a Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml készítmény alkalmazási előírását</i>	60 perc

*A kaszirivimab és imdevimab hozzáadása előtt szívjon fel 66,6 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot az infúziós zsákból, majd semmisítse meg.

Az infúzió sebessége csökkenthető, az infúzió megszakítható vagy leállítható, ha a betegnél az infúzióval összefüggő eseményekre vagy egyéb mellékhatásokra utaló jelek alakulnak ki (lásd a 4.4 pontot).

Subcutan injekció

A Ronapreve előkészítésére és beadására vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A kaszirivimab és imdevimab subcutan injekciókat egymást követően, más-más testtájra kell beadni (a comb felső részébe, a felkar külső felébe vagy a hasba, elkerülve a köldök körüli 5 cm-es sugarú kört és a deréktáját).

3. táblázat: A 600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab vagy 300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab előkészítése a subcutan injekcióhoz

Javallat	Ronapreve dózis	Teljes térfogat 1 adaghoz	Az a térfogat, amelyet az egyes injekciós üvegekből ki kell venni 4 fecskendő elkészítéséhez
Kezelés (kiegészítő oxigénkezelésre nem szoruló betegek), expozíció utáni profilaxis (egyszeri dózis), expozíció előtti profilaxis (kezdő dózis)	600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml két darab 300 mg kaszirivimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegből 2,5 ml két darab 300 mg imdevimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegből
Javallat	Ronapreve dózis	Teljes térfogat 1 adaghoz	Az a térfogat, amelyet az egyes injekciós üvegekből ki kell venni 2 fecskendő elkészítéséhez
Expozíció előtti profilaxis (ismételt adagolás)	300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml egy darab 300 mg kaszirivimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegből 2,5 ml egy darab 300 mg imdevimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegből

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

SARS-CoV-2 variánsokkal szembeni aktivitás

A Ronapreve terápiás vagy prevenciós alkalmazásáról hozandó döntésnél figyelembe kell venni, hogy mit tudunk a terjedő SARS-CoV-2 vírusok jellemzőiről, beleértve a regionális vagy földrajzi különbségeket és a Ronapreve érzékenységről rendelkezésre álló információkat. Lásd az 5.1 pontot.

Ha rendelkezésre állnak molekuláris vizsgálati vagy szekvenálási adatok, ezeket figyelembe kell venni az antivirális terápia kiválasztásakor, hogy kizárják azokat a SARS-CoV-2-variánsokat, amelyekről kimutatták, hogy kevésbé érzékenyek a Ronapreve-re.

Subcutan alkalmazás a COVID-19 kezelésére

A COVID-19 kezelésére alkalmazott Ronapreve subcutan alkalmazásának klinikai hatásosságát nem értékelték klinikai vizsgálatokban (lásd 5.1 pont). A kaszirivimab és az imdevimab farmakokinetikája a subcutan adagolás utáni első 48 órában – az egyes monoklonális antitestek 600 mg-os adagját követően – alacsonyabb szérumexpozíciókat mutat az intravénásan alkalmazott azonos dózishoz hasonlítva. Nem ismert, hogy a kezdeti szisztémás expozíciók közötti eltérések okoznak-e különbséget

a klinikai hatásosság tekintetében. A subcutan beadási módot csak akkor ajánlott alkalmazni, ha az intravénás beadás nem kivitelezhető és a kezelés késedelmét okozná.

Túlérzékenységi reakciók, az anaphylaxiát is beleértve

A kaszirivimab és az imdevimab alkalmazása során beszámoltak túlérzékenységi reakciókról, többek között anaphylaxiáról is (lásd 4.8 pont). Ha klinikailag jelentős túlérzékenységi reakció vagy anaphylaxia jelei vagy tünetei jelentkeznek, azonnal állítsa le a készítmény adását és kezdje meg a megfelelő gyógyszeres kezelést és/vagy támogató kezelést.

Konvulzív syncope eseteit figyelték meg intravénás és subcutan alkalmazást követően (lásd 4.8 pont). A konvulzív syncopét meg kell különböztetni a görcsrohamoktól és úgy kell kezelni, ahogy az klinikailag indokolt.

Infúzióval kapcsolatos reakciók

A kaszirivimab és az imdevimab intravénás alkalmazása során megfigyeltek infúzióval kapcsolatos reakciókat.

A klinikai vizsgálatokban megfigyelt infúzióval kapcsolatos reakciók többnyire közepes súlyosságúak voltak, és jellemzően az infúzió alatt vagy az azt követő 24 órán belül voltak megfigyelhetők. E reakcióknak a gyakran jelentett jelei és tünetei közé tartozott a hányinger, hidegrázás, szédülés (vagy ájulás), bőrkiütés, urticaria, pruritus, tachypnoe és kipirulás. Az infúzióval kapcsolatos reakciók azonban súlyos vagy életveszélyes eseményként is jelentkezhetnek és egyéb jelekkel és tünetekkel is járhatnak.

Infúzióval kapcsolatos reakciók előfordulása esetén az infúziót meg lehet szakítani, csökkenteni lehet a sebességét vagy le lehet állítani.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Célzott gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A kaszirivimab és az imdevimab monoklonális antitestek, amelyek nem a veséken keresztül ürülnek ki, illetve nem a citokróm P450 enzimek által metabolizálódnak. Emiatt valószínűtlen, hogy kölcsönhatás alakulna ki e hatóanyagok és az olyan egyidejűleg szedett gyógyszerek között, amelyek a vesén keresztül választódnak ki, illetve amelyek a citokróm P450 enzimek szubsztrátjai, induktorai vagy gátlói.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A kaszirivimab és az imdevimab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem vagy csak korlátozott számban áll rendelkezésre információ. Állatkísérleteket a reprodukív toxicitás tekintetében nem végeztek. A humán immunglobulin G1 (IgG1) antitestekről ismert, hogy átjutnak a méhlepényen. Nem ismert, hogy a kaszirivimab és az imdevimab magzatba történő esetleges átjutása jelent-e bármilyen kezelési előnyt vagy kockázatot a fejlődő magzatra nézve. Mivel azonban a kaszirivimab és az imdevimab közvetlenül a SARS-CoV-2 tüskefehérjéjét célozza meg, és tekintettel a szöveti keresztreaktivitási vizsgálatokban a reprodukív vagy magzati szövetekkel való keresztreaktivitás hiányára, a magzat fejlődésére gyakorolt negatív hatások nem várhatók. A Ronapreve-t terhesség során csak akkor szabad alkalmazni, ha a kezelés várható előnye felülmúlja az esetleges kockázatot a magzatra és az anyára nézve, figyelembe véve az egészségi állapotukkal kapcsolatos összes tényezőt. Ha egy nő a gyógyszeres kezelés alatt teherbe esik, az adott személyt tájékoztatni kell arról, hogy a magzatra gyakorolt bármely esetleges kockázat ismeretlen.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a kaszirivimab és az imdevimab kiválasztódnak-e a humán anyatejbe, de az ismert,

hogy az anyai IgG a születés utáni első napokban átjut az anyatejbe. Mivel a kaszirivimab és az imdevimab közvetlenül a SARS-CoV-2 tüskefehérjéjét célozza meg, és tekintettel az antitestek orális bevétele utáni alacsony szisztémás felszívódásra, a Ronapreve szoptatás alatt történő alkalmazása megfontolható, ha klinikailag javallott.

Termékenység

A termékenységgel kapcsolatos vizsgálatokat nem végeztek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Ronapreve nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Összesen 8596 vizsgálati alanyt kezeltek kaszirivimabbal és imdevimabbal (6173-at intravénás, 2423-at pedig subcutan adagolással) klinikai vizsgálatokban.

A leggyakrabban jelentett gyógyszer mellékhatások az infúzióval kapcsolatos reakciókat és az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat is magukban foglaló túlérzékenységi reakciók voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra alább a 4. táblázatban. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

4. táblázat: A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően azonosított mellékhatások táblázatos felsorolása

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Gyakorisági kategória
Intravénás alkalmazás		
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxia	Ritka
	Túlérzékenység	Ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés* Konvulzív syncope	Nem gyakori Nem ismert
Érbetegségek és tünetek	Kipirulás*	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Tachypnoe*	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger*	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus*	Nem gyakori
	Bőrkiütés*	Nem gyakori
	Urticaria*	Ritka
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Hidegrázás*	Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúzióval kapcsolatos reakciók	Nem gyakori
Subcutan alkalmazás		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lymphadenopathia	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus ¹ *	Ritka
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók ¹	Gyakori

¹Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók közé tartozik az erythema, a pruritus, az ecchymosis, az ödéma, a fájdalom, az érzékenység, az urticaria és a konvulzív syncope

* Néhány esetben az infúzióval kapcsolatos reakciók és az injekció beadásának helyén fellépő reakciók tüneteit egyedi mellékhatásokként jelentették

Gyermekek és serdülők

Intravénás alkalmazás

A RECOVERY vizsgálatban 4 serdülőkorú (12. életévüket betöltött és 18 évesnél fiatalabb) beteg részesült kaszirimab- és imdevimab-kezelésben. Az ebben a kis létszámú populációban megfigyelt biztonságossági profil a felnőtt betegekéhez hasonló volt.

Subcutan alkalmazás

A COV-2069 vizsgálatban 66 serdülőkorú (12. életévüket betöltött és 18 évesnél fiatalabb) beteg részesült kaszirimab- és imdevimab-kezelésben. A megfigyelt biztonságossági profil a felnőtt betegekéhez hasonló volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok során legfeljebb 4000 mg kaszirivimabot és 4000 mg imdevimabot adtak be. Nem állnak rendelkezésre adatok ennél magasabb dózisa vonatkozóan.

A kaszirivimab és az imdevimab túladagolásának nincs specifikus antidotuma. A túladagolás kezelése általános szupportív intézkedésekből kell, hogy álljon, melyekbe beletartozik az életjelek ellenőrzése és a beteg klinikai állapotának megfigyelése.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunszérumok és immunglobulinok, antivirális monoklonális antitestek.
ATC kód: J06BD07

Hatásmechanizmus

A kaszirivimab (IgG1 κ) és az imdevimab (IgG1 λ) két rekombináns humán monoklonális antitest, amelyeket az Fc régiókban nem módosítottak. A kaszirivimab és az imdevimab a SARS-CoV-2 tüskefehérje receptorkötő doménjének (RBD, receptor binding domain) nem átfedő epitópjaihoz kötődnek. Ez megakadályozza az RBD kötődését a humán ACE2 receptorhoz, így megakadályozza a vírus bejutását a sejtekbe.

In vitro antivirális hatás

Egy Vero E6 sejteken végzett SARS-CoV-2 vírusneutralizációs tesztben a kaszirivimab, az imdevimab, illetve a kaszirivimab és imdevimab kombináció 37,4 pM (0,006 μ g/ml), 42,1 pM (0,006 μ g/ml), illetve 31,0 pM (0,005 μ g/ml) EC₅₀ értékekkel semlegesítették a SARS-CoV-2-t (USA-WA1/2020 izolátum).

Rezisztencia

A kaszirivimab és imdevimab kombinációra rezisztens vírusvariánsok kialakulása miatt fennáll a kezelés sikertelenségének potenciális kockázata.

Értékeltek a kaszirivimabnak, az imdevimabnak, valamint a kaszirivimab és imdevimab kombinációnak a tüskefehérje variánsaival – köztük az ismert aggodalomra okot adó/figyelemmel követendő variánsokkal, az *in vitro* menekülési („escape”) vizsgálatokban azonosított variánsokkal és a nyilvánosan elérhető, globális influenza adatmegosztó kezdeményezés (GISAID, Global Initiative on Sharing All Influenza Data) adatbázisából származó SARS-CoV-2 genomi adatokban található variánsokkal – szembeni neutralizáló képességét. A kaszirivimab és az imdevimab neutralizáló aktivitását az aggodalomra okot adó/figyelemmel követendő variánsokkal szemben az 5. táblázat mutatja.

5. táblázat: Pseudotipizált víruszerű részecske-neutralizációs adatok az aggodalomra okot adó/figyelemmel követendő variánsokból* származó teljes szekvenciára vagy a legfontosabb SARS-CoV-2 tüskefehérje-variáns szubsztitúciókra vonatkozóan kaszirivimab és imdevimab önmagában vagy együttesen történő alkalmazása esetén

Származási vonal (lineage) a tüskefehérjében található szubsztitúciókkal	A legfontosabb vizsgált szubsztitúciók	Csökkent érzékenység a kaszirivimab és imdevimab kombinációval szemben	Csökkent érzékenység az önmagában alkalmazott kaszirivimabbal szemben	Csökkent érzékenység az önmagában alkalmazott imdevimabbal szemben
B.1.1.7 (UK eredetű/Alfa)	Teljes tüskefehérje ^a	nincs változás ^e	nincs változás ^e	nincs változás ^e
B.1.351 (dél-afrikai eredetű/Béta)	Teljes tüskefehérje ^b	nincs változás ^e	45-szörös	nincs változás ^e
P.1 (brazíliai eredetű/Gamma)	Teljes tüskefehérje ^c	nincs változás ^e	418-szoros	nincs változás ^e
B.1.427/B.1.429 (kaliforniai eredetű/Epszilon)	L452R	nincs változás ^e	nincs változás ^e	nincs változás ^e
B.1.526 (New York-i eredetű/Ióta) ^f	E484K	nincs változás ^e	25-szörös	nincs változás ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (indiai eredetű/Kappa)	L452R+E484Q	nincs változás ^e	7-szeres	nincs változás ^e
B.1.617.2/ AY.3 (indiai eredetű/Delta)	L452R+T478K	nincs változás ^e	nincs változás ^e	nincs változás ^e
AY.1/AY.2 ^g (indiai eredetű/Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	nincs változás ^e	9-szeres	nincs változás ^e
B.1.621/B.1.621.1 (kolumbiai eredetű/Mü)	R346K, E484K, N501Y	nincs változás ^e	23-szoros	nincs változás ^e
C.37 (perui eredetű/Lambda)	L452Q+F490S	nincs változás ^e	nincs változás ^e	nincs változás ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omikron)	Teljes tüskefehérje ^h	>1013-szoros	>1732-szeres	>754-szeres

^a A teljes variáns tüskefehérjét expresszálo pszeudotipizált víruszerű részecskét teszteltük. A vad típusú tüskefehérjéhez képest a következő változások találhatók a variánsban: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b A teljes variáns tüskefehérjét expresszálo pszeudotipizált víruszerű részecskét teszteltük. A vad típusú tüskefehérjéhez képest a következő változások találhatók a variánsban: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c A teljes variáns tüskefehérjét expresszálo pszeudotipizált víruszerű részecskét teszteltük. A vad típusú tüskefehérjéhez képest a következő változások találhatók a variánsban: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

^d AY.1: A teljes variáns tüskefehérjét expresszálo pszeudotipizált víruszerű részecskét teszteltük. A vad típusú tüskefehérjéhez képest a következő változások találhatók a variánsban: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Nincs változás: ≤ 5-szörös csökkenés az érzékenységben.

^f A New York-i eredetű vonal nem minden izolátumában található meg az E484K szubsztitúció (2021. februári állapot szerint).

^g Közismert nevén "Delta plus".

^h A teljes variáns tüskefehérjét expresszálo pszeudotipizált víruszerű részecskét teszteltük. A vad típusú tüskefehérjéhez képest a következő változások találhatók a variánsban: 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.

*Az USA Járványügyi és Betegségmegelőzési Központjai (CDC, Centers for Disease Control and Prevention, 2021) által meghatározott aggodalomra okot adó/figyelemmel követendő variánsok {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Lásd a 6. táblázatban azoknak az aggodalomra okot adó/figyelemmel követendő hiteles SARS-CoV-2 variánsoknak az átfogó listáját, amelyeknek az önmagában adott kaszirivimabbal illetve imdevimabbal szembeni, valamint a kaszirivimab és imdevimab kombinációval szembeni érzékenységet értékelték.

6. táblázat: Neutralizációs adatok az aggodalomra okot adó/figyelemmel követendő hiteles SARS-CoV-2 variánsokra vonatkozóan, a kaszirivimab és az imdevimab önmagában vagy együttesen történő alkalmazása esetén

Származási vonal (lineage) a tüskefehérjében található szubsztitúciókkal	Csökkent érzékenység a kaszirivimab és imdevimab kombinációval szemben	Csökkent érzékenység az önmagában alkalmazott kaszirivimabbal szemben	Csökkent érzékenység az önmagában alkalmazott imdevimabbal szemben
B.1.1.7 (UK eredetű/Alfa)	nincs változás ^a	nincs változás ^a	nincs változás ^a
B.1.351 (dél-afrikai eredetű/Béta)	nincs változás ^a	5-szörös	nincs változás ^a
P.1 (brazil eredetű/Gamma)	nincs változás ^a	371-szeres	nincs változás ^a
B.1.617.1 (indiai eredetű/Kappa)	nincs változás ^a	6-szoros	nincs változás ^a
B.1.617.2 (indiai eredetű/Delta)	nincs változás ^a	nincs változás ^a	nincs változás ^a

^a Nincs változás: ≤ 5-szörös csökkenés az érzékenységben.

Klinikai hatásosság

A COVID-19 kezelése

COV-2067

A COV-2067 vizsgálat egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat volt, amelyben a kiegészítő oxigénkezelést nem igénylő, (tünetekkel járó, és a SARS-CoV-2-t kvantitatív reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval [RT-qPCR] detektált) COVID-19-ben szenvedő, a betegség súlyossá válásának tekintetében nagyobb kockázatú betegek kezelésére alkalmazott kaszirivimabot és imdevimabot értékelték.

Ebben a III. fázisú vizsgálatban az 1. kohorszba beválogatott vizsgálati alanyok, akik korábban nem voltak oltva SARS-CoV-2 vírus ellen, a tünetek megjelenését követő 7 napon belül véletlenszerűen vagy 600 mg kaszirivimabot és 600 mg imdevimabot (n = 1347) vagy 1200 mg kaszirivimabot és 1200 mg imdevimabot (n = 2036) vagy placebót (n = 2009) kaptak egyszeri intravénás infúzióban.

A III. fázisú vizsgálat 1. kohorszában levő vizsgálati alanyoknál a vizsgálati protokollban szereplő, súlyos COVID-19 kialakulására hajlamosító kockázati tényezők közül legalább egy fennállt (ezek közé tartozott az 50 év feletti életkor, az elhízottság, ami meghatározás szerint: BMI ≥ 30 kg/m², a kardiovaszkuláris betegség, beleértve a magas vérnyomást, a krónikus tüdőbetegség, beleértve az asztmát, az 1-es és 2-es típusú cukorbetegség, a krónikus vesebetegség, beleértve a dializált betegeket is, a krónikus májbetegség, a terhesség és az immunszuppresszió).

A medián életkor 50 év volt (a vizsgálati alanyok 13,1%-a 65 éves vagy idősebb volt) és a vizsgálati alanyok 51,4%-a nő volt. A kiindulási demográfiai adatok és a betegség jellemzői egyenlő eloszlást mutattak a kaszirivimab- és imdevimab-, valamint a placebokezelési csoportokban.

Az elsődleges végpont azoknak a vizsgálati alanyoknak az aránya volt, akik legalább egy alkalommal kórházi kezelésre szorultak COVID-19 miatt, vagy akik bármilyen okból elhaláloztak a 29. napig.

7. táblázat: A COV-2067 vizsgálat elsődleges végpontjának a III. fázisban kapott eredményeinek összefoglalása

	1200 mg iv. n = 1192	Placebo n = 1193	2400 mg iv. n = 1812	Placebo n = 1790
A 29 nap alatt legalább egyszer, COVID-19 miatt kórházi kezelésben részesült, vagy elhalálozott mFAS szerinti betegek				
Kockázatcsökkenés	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Azon betegek száma, akiknél esemény következett be	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS (modified full analysis set): a módosított teljes elemzési készlet azokat a vizsgálati alanyokat tartalmazta, akiknél a randomizációkor a nasopharyngealis mintából származó, SARS-CoV-2 RT-qPCR-eredmény pozitív volt, és akiknél a súlyos COVID-19 kockázati tényezői közül legalább egy fennállt.

A tünetek megszűnéséig eltelt időtartam – amit egy naponta vezetett vizsgálat-specifikus tünetnaplóban rögzítettek – medián értéke a placebónál tapasztalt 13 napról 10 napra csökkent a kaszirivimab és az imdevimab alkalmazásakor, mindkét dózis esetében (p < 0,0001).

RECOVERY

A RECOVERY vizsgálat egy folyamatban levő multicentrikus, randomizált, kontrolllos, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat, amelyben a kórházi kezelést igénylő COVID-19-betegeknek alkalmazható potenciális kezelések hatásosságát és biztonságosságát értékeli. A RECOVERY vizsgálatba olyan kórházi kezelést igénylő betegeket vontak be, akiknél nem volt szükség oxigénterápiára, akik alacsony vagy magas áramlású oxigént kaptak, akik nem invazív vagy invazív gépi lélegeztetésre vagy ECMO-ra szorultak. Ebben a vizsgálatban 9785 vizsgálati alanyt randomizáltak az Egyesült Királyságban (UK) egyszeri 4000 mg kaszirivimab és 4000 mg imbevimab intravénás infúzió plusz szokásos standard kezelésre (n = 4839) vagy csak szokásos standard kezelésre (n = 4946; erre a továbbiakban úgy hivatkozunk, hogy „csak szokásos kezelés”). A betegek 0 és 4 közötti kezelést kaphattak a szokásos standard kezelésen felül.

A vizsgálati alanyoknál klinikailag feltételezhető vagy laborvizsgálattal igazolt volt a SARS-CoV-2 fertőzés, és attól függetlenül vonták be őket a vizsgálatba, hogy igényeltek-e légzéstámogatást. Az elemzési populációkat a kiinduláskori szerológiai teszteredmények alapján határozták meg.

Kiinduláskor az átlagéletkor 62 év volt (a vizsgálati alanyok 30%-a 70 éves vagy idősebb volt, és volt köztük 11 serdülőkorú, aki 12 éves vagy annál idősebb, de 18 évnél fiatalabb volt), és az alanyok 63%-a férfi volt. A kiindulási demográfiai adatok és a betegség jellemzői kiegyensúlyozottak voltak a kaszirivimab és imdevimab, valamint a csak szokásos kezelésben részesülő kezelési csoportokban. Az alanyokat akkor vonták be a vizsgálatba, amikor a B.1.1.7 (alfa) variáns volt domináns az Egyesült Királyságban. A légzéstámogatást illetően a vizsgálati alanyok 7%-a nem kapott kiegészítő oxigénkezelést, 61% egyszerű oxigénkezelést kapott, 26% részesült nem invazív lélegeztetésben és 6% részesült invazív lélegeztetésben (köztük 17 olyan beteg, akiknél ECMO-ra volt szükség). A kiinduláskor szeronegatív vizsgálati alanyok 10%-a nem kapott kiegészítő oxigénkezelést kiinduláskor, 66% egyszerű oxigénkezelést kapott, 21% részesült nem invazív lélegeztetésben és 2% részesült invazív lélegeztetésben (beleértve egy olyan beteget is, aki ECMO-ra szorult). Az összes randomizált vizsgálati alany körülbelül 94%-a kapott kortikoszteroidokat a standard alapterápia részeként.

A vizsgálat elsődleges végpontja a 28 nap alatt, bármely okból bekövetkező halálozás megfigyelése volt minden olyan randomizált alanynál, akik a kiinduláskor szeronegatívak voltak. Az eredményeket a 8. táblázat tartalmazza.

8. táblázat: A RECOVERY vizsgálat elsődleges végpont eredményeinek összegzése

	4000 mg kaszirimab és 4000 mg imdevimab (intravénás) plusz szokásos kezelés	Csak szokásos kezelés
	n=1633	n=1520
28 napon belüli, bármely okból bekövetkező halálozások aránya a szeronegatív vizsgálati alanyoknál		
Bármely okból elhalálozott betegek száma (%)	396 (24%)	452 (30%)
Arányhányados (95%-os CI)	0,79 (0,69 – 0,91) (p=0,0009)	

Szeropozitív alanyoknál a 28 napon belüli, bármely okból bekövetkező halálozás 16% (410/2636) volt a kaszirimab+imdevimab vizsgálati karon és 15% (384/2636) volt a csak szokásos kezelést kapó vizsgálati karon (arányhányados: 1,09 [95%-os CI: 0,94–1,25]).

A legalább 80 éves, szeronegatív vizsgálati alanyok körében a 28 napon belüli, bármely okból bekövetkező halálozás 54,5% (126/231) volt a kaszirimab+imdevimab vizsgálati karon és 57,5% (134/233) volt a csak szokásos kezelést kapó vizsgálati karon (arányhányados: 0,97 [95%-os CI: 0,76–1,25]).

A másodlagos végpont statisztikai vizsgálatát a hierarchián kívül végezték el, ezért az leíró jellegűnek minősül.

A másodlagos végpont a kórházból 28 napon belül hazaengedett vizsgálati alanyok aránya volt, amely magasabb volt a kaszirimabbal és imdevimabbal kezeltéknél mint a csak szokásos kezelésben részesülőknél az összes randomizált szeronegatív alany populációjában, (64% illetve 58%; arányhányados: 1,19 [95%-os CI: 1,09–1,31]), és a kórházi kezelés medián időtartama 4 nappal rövidebb volt az előbbi csoportnál (13 nap illetve 17 nap).

Az összes randomizált szeronegatív vizsgálati alanyánál, akik kiinduláskor nem részesültek invazív gépi lélegeztetésben, a kaszirimab és imdevimab kezelés mellett kisebb volt az invazív gépi lélegeztetés vagy halálozás alkotta összetett végpontig történő progresszió kockázata (31% illetve 37%, kockázati arány: 0,83 [95%-os CI: 0,75–0,92]).

COV-2066

A COV-2066 vizsgálat egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat volt, amelyben a kaszirimab- és imdevimab-kezelést értékelték COVID-19 betegség miatt kórházban kezelt és alacsony áramlású oxigént (pl. arcmaszkon vagy orrkanülön keresztül) kapó vagy kiegészítő oxigénkezelést nem kapó betegek körében. Ebben a II/III. fázisú vizsgálatban 1197 vizsgálati alany volt pozitív SARS-CoV-2 RT-qPCR eredménye kiinduláskor, akiket 1:1:1 arányban randomizáltak az 1200 mg kaszirimabot és 1200 mg imdevimabot egyszeri intravénás infúzióként kapó (n = 406), a 4000 mg kaszirimabot és 4000 mg imdevimabot egyszeri intravénás infúzióként kapó (n = 398), vagy a placebo (n = 393) kapó csoportok egyikébe, úgy, hogy a kaszirimabot és imdevimabot vagy a placebo a COVID-19 betegség standard kezelésének kiegészítéseként kapták a vizsgálati alanyok. A teljes mintanagyság a várakozásoknál kisebb volt, mivel a hónapokig tartó alacsony betegborzásti ráták miatt a vizsgálatot a tervezettnél korábban befejezték. Összességében hasonló kezelési hatásokat figyeltek meg a kiegészítő oxigénkezelésben nem részesülő vagy az alacsony áramlású oxigént kapó betegeknek a 2400 mg-os és a 8000 mg-os kaszirimab és imdevimab dózisoknál, ami a dózis-hatás összefüggés hiányát jelzi ebben a populációban. A hatásossági elemzés során ezeket a dóziscsoportokat együttesen vették figyelembe a placebocsoporttal való összehasonlításokor.

Kiinduláskor a medián életkor 62 év volt (a vizsgálati alanyok 44%-a 65 éves vagy idősebb volt), és az alanyok 54%-a férfi volt, 43%-uk szeronegatív, 48%-uk szeropozitív volt, és 9%-nál nem volt ismert a

szserológiai státusz. Kiinduláskor a vizsgálati alanyok 44%-a nem kapott kiegészítő oxigénkezelést és 56%-a kapott alacsony áramlású oxigént. A randomizálás előtt a vizsgálati alanyok körülbelül 33%-a kapott remdesivirt és 50% kapott szisztémás kortikoszteroidot a standard alapterápia részeként. A kiindulási demográfiai adatok és a betegség jellemzői jól kiegyensúlyozottak voltak a kaszirivimabot és imdevimabot kapó, valamint a placebót kapó kezelési csoportokban.

Az elsődleges virológiai hatásossági végpont a kiindulástól a 7. napig a vírusterhelésben (\log_{10} kópiaszám/ml) megfigyelt idősúlyozott átlagos napi változás volt, amelyet RT-qPCR orr-garat mintákból mértek meg azoknál a kiinduláskor szeronegatív vizsgálati alanyoknál, akiknek pozitív lett a SARS-CoV-2 RT-qPCR teszteredményük.

A kaszirivimab és imdevimab kezelés az egyesített dóziscsoportokban statisztikailag szignifikáns csökkentést eredményezett a vírusterhelés legkisebb négyzeteinek átlagában (\log_{10} kópiaszám/ml) a placebohoz képest ($-0,28 \log_{10}$ kópia/ml/nap a kaszirivimab és imdevimab kezelésnél; $p=0,0172$).

Az elsődleges klinikai végpont azon pozitív SARS-CoV-2 RT-qPCR teszteredménnyel rendelkező vizsgálati alanyok aránya volt, akik meghaltak vagy lélegeztetőgépre kerültek.

A különböző dóziscsoportok adatait együttesen nézve a kaszirivimab és imdevimab kezelésben részesülő vizsgálati alanyok közül azoknál, akiknek magas volt a vírusterhelése, kevesebben haltak meg vagy szorultak gépi lélegeztetésre a 6. naptól a 29. napig tartó időszakban, azonban a végpont nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét (relatív kockázatsökkenés [RRR, relative risk reduction]: 25,5% [95%-os CI: $-16,2\%$ -tól $52,2\%$ -ig]; $p=0,2048$).

A kaszirivimab és imdevimab kezelés az egyesített dóziscsoportokban 47,1%-os RRR-t eredményezett (95%-os CI: $10,2\%$ – $68,8\%$) abban, hogy a szeronegatív vizsgálati alanyok mekkora aránya halt meg vagy került lélegeztetőgépre a 6. naptól a 29. napig tartó időszakban.

Egy post-hoc elemzésében az összes 80 éves vagy idősebb, randomizált, szeronegatív vizsgálati alanyánál az 1. naptól a 29. napig bármely okból bekövetkező halál 18,1% (19/105 vizsgálati alany) volt a kaszirivimab+imdevimab vizsgálati karon (egyesített dóziscsoportok) és 30,0% (18/60 vizsgálati alany) volt a placebo vizsgálati karon (kockázati arány: 0,60 [95%-os CI: 0,34–1,06]).

A COVID-19 megelőzése

A COV-2069 vizsgálat egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat volt, amelyben a subcutan alkalmazott 600 mg kaszirivimabot és 600 mg imdevimabot hasonlították össze placeboval a COVID-19 megelőzése tekintetében, SARS-CoV-2-fertőzött, tüneteket mutató betegekkel (index eset) egy háztartásban élő tünetmentes kontaktszemélyek körében. A vizsgálati alanyok korábban SARS-CoV-2 vírus ellen nem kaptak oltást.

A vizsgálati alanyokat 1:1 arányban randomizálták vagy kaszirivimabot és imdevimabot vagy placebót kapó csoportba az index esetek első pozitív (RT-qPCR) SARS-CoV-2 diagnosztikai tesztmintájának begyűjtését követő 96 órán belül.

A randomizált, kiinduláskor negatív SARS-CoV-2 RT-qPCR teszteredménnyel rendelkező vizsgálati alanyok az „A” kohorszba kerültek, míg a pozitív SARS-CoV-2 RT-qPCR teszteredménnyel rendelkező vizsgálati alanyok a „B” kohorszba.

„A” kohorsz

Az elsődleges elemzésben vizsgált populáció azokat a vizsgálati alanyokat foglalta magában, akiknek a kiindulási időpontban a SARS-CoV-2 RT-qPCR eredményük negatív volt és szeronegatívak voltak. Azokat a vizsgálati alanyokat, akik szeropozitívak voltak, vagy akiknek a kiindulási szerológiai státuszát nem határozták meg/hiányzott, kizárták az elsődleges hatásossági elemzésből.

Az elsődleges elemzésben vizsgált populáció medián életkora 44 év volt a kiindulási időpontban (a vizsgálati alanyok 9%-a 65 éves vagy idősebb volt), és a vizsgálati alanyok 54%-a nő volt. A kiindulási demográfiai adatok és a betegség jellemzői egyenlő eloszlást mutattak a kaszirivimab és

imdevimab, valamint a placebo kezelési csoportokban.

Az elsődleges végpont azon vizsgálati alanyok aránya volt, akiknél tünetekkel járó, RT-qPCR-rel igazolt COVID-19 alakult ki a 29. napig. A kaszirivimab- és imdevimab-kezelés a placebohoz viszonyítva a COVID-19 kialakulásának kockázatát statisztikailag szignifikánsan, 81%-kal csökkentette. Egy szenzitivitási elemzésben, mely magában foglalt minden, a kiinduláskor negatív RT-qPCR eredménnyel rendelkező vizsgálati alanyt a kiindulási szerológiai státusztól függetlenül, a kaszirivimab- és imdevimab-kezelés a placebohoz viszonyítva a COVID-19 kialakulásának kockázatát statisztikailag szignifikánsan, 82%-kal csökkentette.

9. táblázat: A COV-2069 vizsgálat elsődleges analízise, „A” kohorsz

	kaszirivimab és imdevimab (egyszeri 1200 mg-os adag)	Placebo
Elsődleges elemzésben vizsgált populáció: a kiindulási időpontban szeronegatív	n = 753	n = 752
A COVID-19 kockázata		
A 29. napig (elsődleges végpont)		
Nem korrigált kockázatsökkenés (Korrigált esélyhányados, p-érték) ¹	81% (0,17; p < 0,0001)	
Azon személyek száma, akiknél esemény következett be	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹ A konfidenciaintervallumot (CI), a p-értékkel együtt, az esélyhányados alapján határozták meg (kaszirivimab és imdevimab-csoport vs placebocsoport) logisztikus regressziós modellt használva, melynek során a kezelési csoportot, a korcsoportot (életkor években: ≥ 12 – <50 és ≥ 50) és a régiót (USA vs ex-USA) rögzített (fix) kategórikus hatásnak tekintették.

„B” kohorsz

Az elsődleges elemzésben vizsgált populáció azokat a tünetmentes vizsgálati alanyokat foglalta magában, akiknek a kiindulási időpontban a SARS-CoV-2 RT-qPCR eredményük pozitív volt és szeronegatívak voltak.

Az elsődleges elemzési populáció medián életkora 40 év volt a kiindulási időpontban (a vizsgálati alanyok 11%-a 65 éves vagy idősebb volt), és a vizsgálati alanyok 55%-a nő volt. A kiindulási demográfiai adatok és a betegség jellemzői egyenlő eloszlást mutattak a kaszirivimab és imdevimab, valamint a placebo kezelési csoportokban.

Az elsődleges hatásossági végpont azon vizsgálati alanyok aránya volt, akiknél RT-qPCR-rel igazolt COVID-19 alakult ki a 29. napig. A COVID-19 kialakulásának kockázata 31%-kal csökkent kaszirivimab- és imdevimab-kezelés hatására, a placebohoz képest. Egy szenzitivitási elemzésben, mely magában foglalt minden, a kiinduláskor pozitív RT-qPCR eredménnyel rendelkező vizsgálati alanyt a kiindulási szerológiai státusztól függetlenül, a kaszirivimab- és imdevimab-kezelés a placebohoz viszonyítva az RT-qPCR-rel igazolt COVID-19 kialakulásának kockázatát 35%-kal csökkentette.

10. táblázat: A COV-2069 vizsgálat elsődleges analízise, „B” kohorsz

	kaszirivimab és imdevimab (egyszeri 1200 mg-os adag)	Placebo
Elsődleges elemzésben vizsgált populáció: a kiindulási időpontban szeronegatív	n = 100	n = 104
A COVID-19 kockázata		
Összesített kockázatsökkenés a 29. napig (elsődleges végpont)		
Nem korrigált kockázatsökkenés (Korrigált esélyhányados, p-érték) ¹	31% (0,54; p = 0,0380)	
Azon személyek száma, akiknél esemény következett be	29 (29%)	44 (42,3%)

¹ A konfidenciaintervallumot (CI), a p-értékkel együtt, az esélyhányados alapján határozták meg (kaszirivimab és imdevimab-csoport vs placebo-csoport) logisztikus regressziós modellt használva, melynek során a kezelési csoportot, a korcsoportot (életkor években: ≥ 12 – <50 és ≥ 50) és a régiót (USA vs ex-USA) rögzített (fix) kategórikus hatásnak tekintették.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Mind a kaszirivimab, mind az imdevimab lineáris és dózisarányos farmakokinetikát mutatott az intravénás (150 – 4000 mg mindkét monoklonális antitestből) és a subcutan (300 és 600 mg mindkét monoklonális antitestből) dózistartományban, a klinikai vizsgálatokban történő értékelés során.

A kaszirivimab és az imdevimab átlagos csúcskoncentrációja (C_{max}), görbe alatti területe a 0.-tól a 28. napig tartó időintervallumban (AUC_{0-28}) és az adagolás után 28 nappal mért koncentrációja (C_{28}) hasonló a kaszirivimab és az imdevimab egyszeri 1200 mg-os (600 mg mindkét monoklonális antitestből) dózisének beadása után, akár intravénásan (az előbbi sorrendnek megfelelően 182,7 mg/l, 1754,9 mg \times nap/l, 37,9 mg/l a kaszirivimab esetében és 181,7 mg/l, 1600,8 mg \times nap/l, 27,3 mg/l az imdevimab esetében), akár subcutan (52,5 mg/l, 1121,7 mg \times nap/l, 30,5 mg/l kaszirivimab esetében és 49,2 mg/l, 1016,9 mg \times nap/l, 25,9 mg/l imdevimab esetében) történt a beadás.

A kiegészítő oxigénkezelésre szoruló betegeknél alkalmazott 8000 mg intravénás kezelés esetében (4000 mg mindkét monoklonális antitestből) az átlagos csúcskoncentráció (C_{max}), görbe alatti területe a 0.-tól a 28. napig tartó időintervallumban (AUC_{0-28}) és az adagolás után 28 nappal mért koncentráció (C_{28}) sorrendben 1046 mg/l, 9280 mg \times nap/l és 165,2 mg/l volt a kaszirivimab esetében, illetve 1132 mg/l, 8789 mg \times nap/l és 136,2 mg/l volt az imdevimab esetében, egyszeri intravénás adag után.

Az expozíció előtti profilaxis céljából adott intravénás és subcutan kezelések tekintetében a 600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab kezdeti (telítő) dózist követően havonta adott 300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab esetében a kaszirivimab és imdevimab várható medián minimális szérumszint koncentrációi dinamikus egyensúlyi állapotban hasonlóak a kaszirivimab és imdevimab egyszeri 1200 mg-os (600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab) subcutan adagja után megfigyelt átlagos 29. napi szérumszint koncentrációhoz.

Felszívódás

A kaszirivimab és az imdevimab egyszeri intravénás adagolása során csúcs szérumszint koncentrációt ér el az infúzió beadásának végén. A kaszirivimab és az imdevimab becsült maximális szérumszint koncentrációjának eléréséhez szükséges medián időtartam (tartomány) (T_{max}) a kaszirivimab és az imdevimab egyszeri, subcutan, mindkét monoklonális antitestre 600 mg-os adagját követően a kaszirivimab esetében 6,7 (tartomány: 3,4–13,6) nap, és az imdevimab esetében 6,6 (tartomány: 3,4–13,6) nap volt.

Mindkét monoklonális antitest 600 mg-os adagjának egyszeri subcutan beadását követően a kaszirivimab becsült biohasznosulása 71,8%, az imdevimabé pedig 71,7% volt.

Eloszlás

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján becsült teljes eloszlási térfogat a kaszirivimab esetében 7,072 l, az imdevimab esetében pedig 7,183 l volt.

Biotranszformáció

Humán monoklonális IgG1 antitestek lévén a kaszirivimab és az imdevimab várhatóan kisméretű peptidekké és aminosavakká bomlanak le katabolikus anyagcsereutakon, az endogén IgG-hez hasonló módon.

Elimináció

Az átlagos (5.; 95. percentilis) szérumszint eliminációs felezési idő mindkét monoklonális antitest 600 mg-os adagját követően 29,8 nap (16,4–43,1) volt a kaszirivimab esetében és 26,2 nap (16,9–35,6) volt az imdevimab esetében. Az átlagos (5.; 95. percentilis) clearance a kaszirivimab esetében 0,188 (0,11–0,30) volt, míg az imdevimab esetében 0,227 (0,15–0,35) volt.

Azon betegeknél, akiknek kiegészítő oxigénkezelésre volt szüksége, az átlagos (5.; 95. percentilis) szérumszint eliminációs felezési idő mindkét monoklonális antitest 4000 mg-os adagját követően 21,9 nap (12,4–36,9) volt a kaszirivimab esetében és 18,8 nap (11,7–29,4) volt az imdevimab esetében. Az átlagos (5.; 95. percentilis) clearance a kaszirivimab esetében 0,303 (0,156–0,514) volt, míg az imdevimab esetében 0,347 (0,188–0,566) volt.

Gyermekek és serdülők

A COVID-19-ben szenvedő serdülőknél (12. éves és idősebbek és legalább 40 kg testtömegűek a COV-2067 vizsgálatban), akik egyszeri 1200 mg-os intravénás adagot kaptak, az átlagos \pm SD koncentráció az infúzió beadásának végén $172 \pm 96,9$ mg/l, 28 nappal az infúzió után pedig $54,3 \pm 17,7$ mg/l volt a kaszirivimab, és 183 ± 101 mg/l, illetve $45,3 \pm 13,1$ mg/l volt az imdevimab esetében.

A SARS-CoV-2 vírussal nem fertőződött serdülőknél (12 éves és idősebbek és legalább 40 kg testtömegűek a COV-2069 vizsgálatban), akik egyszeri 1200 mg-os subcutan adagot kaptak, az átlagos \pm SD koncentráció a beadás után 28 nappal $44,9 \pm 14,7$ mg/l volt a kaszirivimab, illetve $36,5 \pm 13,2$ mg/l volt az imdevimab esetében.

A kaszirivimab és az imdevimab farmakokinetikáját 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták.

A kaszirivimab és az imdevimab farmakokinetikáját 18 évesnél fiatalabb, kiegészítő oxigénkezelést igénylő gyermekek és serdülők esetében még nem igazolták.

Idősek

A populációs farmakokinetikai elemzésben az életkort (18 év és 96 év között) nem azonosították szignifikáns kovariánsként a kaszirivimab és az imdevimab farmakokinetikája tekintetében.

Vesekárosodás

A kaszirivimab és az imdevimab a molekulatömegük (> 69 kDa) miatt várhatóan nem választódnak ki jelentős mértékben a vesén keresztül.

Májkárosodás

A kaszirivimab és az imdevimab várhatóan nem választódnak ki jelentős mértékben a májon keresztül.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Karcinogenitási, genotoxicitási és reprodukciós toxikológiai vizsgálatokat nem végeztek a kaszirivimabbal és az imdevimabbal. Az olyan antitestek, mint a kaszirivimab és az imdevimab

várhatóan nem mutatnak genotoxikus vagy karcinogén potenciált. A kaszirivimab és az imdevimab humán és majom felnőtt szöveteket és humán magzati szöveteket alkalmazó szöveti keresztreaktivitási vizsgálataiban nem észleltek kötődést.

Egy cynomolgus majmokon végzett toxikológiai vizsgálatban májat érintő káros mértékű eltéréseket nem figyeltek meg (csak a GOT és a GPT enyhe átmeneti emelkedését).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát
poliszorbát 80
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg: 2 év

Összecsomagolt 300 mg hatóanyagtartalmú egyszer használatos injekciós üvegek

Az első átszűrés után: A gyógyszert azonnal fel kell használni, a megmaradt készítményt meg kell semmisíteni.

Hígított oldat intravénás alkalmazásra

Az injekciós üvegben lévő oldatot a beadás előtt hígítani kell. Az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni. A hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-ig) tárolva 20 óráig, illetve 2 °C és 8 °C között tárolva 72 óráig igazolt. Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig történő tárolás ideje és körülményei a felhasználó felelőssége, amely normál körülmények között nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C és 8 °C között tárolva, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validált aseptikus körülmények között történt. Hűtőszekrényben való tárolás esetén a beadás előtt hagyja, hogy az intravénás infúziós zsák körülbelül 30 perc alatt elérje a szobahőmérsékletet.

A fecskendők tárolása subcutan alkalmazás esetén

Az elkészített fecskendők tartalmát azonnal be kell adni. Felhasználásig a kémiai és fizikai stabilitás szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-ig) tárolva 24 óráig, illetve 2 °C és 8 °C között tárolva 72 óráig igazolt. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig történő tárolás ideje és körülményei a felhasználó felelőssége, amely normál körülmények között nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C és 8 °C között tárolva, kivéve, ha az előkészítés kontrollált és validált aseptikus körülmények között történt. Hűtőszekrényben való tárolás esetén a beadás előtt hagyja, hogy a fecskendők körülbelül 10 - 15 perc alatt elérjék a szobahőmérsékletet.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

Felrázni tilos!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa az eredeti dobozukban.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Ronapreve szintelen, I. típusú üvegből készült 6 ml injekciós üvegekben kerül forgalomba.

Ronapreve 300 mg + 300 mg oldatos injekció/infúzió, egyszer használatos injekciós üveg

A dobozban mindkét antitestből 1–1 db injekciós üveg található.

A csomagolás két darab 6 ml-es, szintelen, I. típusú üvegből készült, butilgumi dugóval lezárt injekciós üveget tartalmaz, melyek közül az egyik egy 2,5 ml oldatban 300 mg kaszirivimabot tartalmazó injekciós üveg, a másik pedig egy 2,5 ml oldatban 300 mg imdevimabot tartalmazó injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Ronapreve előkészítése az intravénás infúzió beadása előtt

A Ronapreve-t kizárólag egészségügyi szakember készítheti el, aseptikus körülmények biztosítása mellett.

1. Vegye ki a kaszirivimab és imdevimab injekciós üvegeket a hűtőszekrényből, és az előkészítés előtt hagyja, hogy körülbelül 20 perc alatt elérjék a szobahőmérsékletet.
 - Az injekciós üvegeket ne tegye ki közvetlen hő hatásának.
 - Ne rázza fel az injekciós üvegeket.
2. Vizsgálja meg szemrevételezéssel a kaszirivimabot és imdevimabot tartalmazó injekciós üvegeket a beadás előtt, hogy nem tartalmaznak-e szilárd részecskéket vagy nem színeződtek-e el. Ha ezek bármelyikét észleli, az injekciós üveget meg kell semmisíteni és ki kell cserélni egy másik injekciós üvegre.
 - Mindegyik injekciós üvegben található oldatnak tisztának vagy enyhén opálosnak, színtelennek vagy halványsárgának kell lennie.
3. Vegyen elő egy 50 ml, 100 ml, 150 ml vagy 250 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó (polivinil-klorid [PVC] vagy poliolefin [PO]) előretöltött intravénás infúziós zsákot.
4. Egy steril fecskendővel és tűvel vegye ki a megfelelő térfogatú kaszirivimabot és imdevimabot az egyes injekciós üvegekből és fecskendezze be azt egy előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó infúziós zsákba (lásd 4.2 pont, 1. táblázat).
5. Óvatosan keverje össze az infúziós zsák tartalmát a zsák fel-le fordításával. Felrázni tilos!
6. A Ronapreve tartósítószermentes, ezért a hígított infúziós oldatot azonnal be kell adni.

A Ronapreve beadása intravénás infúzió formájában

- Gyűjtse egybe az infúzióhoz ajánlott eszközöket:
 - Polivinil-klorid (PVC), polietilénnel (PE) bélelt PVC vagy poliuretán (PU) infúziós szerelék;
 - Beépített (in-line) vagy toldalékként csatlakoztatott, 0,2–5 µm pórusátmérőjű poliéter-szulfon, poliszulfon vagy poliamid szűrő intravénás beadáshoz.
- Csatlakoztassa az infúziós szereléket az intravénás zsákhoz.
- Töltse fel és légtelenítse az infúziós szereléket.

- Adja be a zsákban található infúziós oldat teljes mennyiségét pumpa használatával vagy gravitációs elven egy olyan intravénás szereléken keresztül, amely steril, in-line vagy toldalékként csatlakoztatott 0,2–5 µm pórusátmérőjű poliéter-szulfon, poliszulfon vagy poliamid, intravénás beadáshoz való szűrőt tartalmaz.
- Az elkészített infúziós oldatot nem szabad más gyógyszerekkel egyidejűleg beadni. A kaszirivimab és az imdevimab injekció kompatibilitása intravénás oldatokkal és más gyógyszerekkel, a 9 mg/ml (0,9%-os)-nátrium-klorid-oldatot és az 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot kivéve, nem ismert.
- Az infundálás befejezése után öblítse át a csövet 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldattal vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldattal, hogy biztosítsa a szükséges adag beadását.
- A betegeket az intravénás infúzió után a helyi orvosi gyakorlatnak megfelelően obszerválni kell.

A Ronapreve előkészítése subcutan injekcióhoz

Vegye ki a kaszirivimab és imdevimab injekciós üvegeket a hűtőszekrényből, és az előkészítés előtt hagyja, hogy körülbelül 20 perc alatt elérjék a szobahőmérsékletet.

Az injekciós üvegeket ne tegye ki közvetlen hő hatásának.

Ne rázza fel az injekciós üvegeket.

Vizsgálja meg szemrevételezéssel a kaszirivimabot és imdevimabot tartalmazó injekciós üvegeket a beadás előtt, hogy nem tartalmaznak-e szilárd részecskéket vagy nem színeződtek-e el. Ha ezek bármelyikét észleli, az injekciós üveget meg kell semmisíteni és ki kell cserélni egy másik injekciós üvegre. Mindegyik injekciós üvegben található oldatnak tisztának vagy enyhén opálosnak, színtelennek vagy halványárgának kell lennie.

1. A Ronapreve előkészítéséhez készítsen elő megfelelő számú fecskendőt (lásd 4.2 pont, 3. táblázat). Vegyen elő 3 ml-es vagy 5 ml-es, luer csatlakozóval ellátott polipropilén fecskendőket és 21G-s transzfertűket.
2. Egy steril fecskendővel és tűvel vegye ki a megfelelő térfogatú kaszirivimabot és imdevimabot az egyes injekciós üvegekből az egyes fecskendőkbe (lásd 4.2 pont, 3. táblázat), így az 1200 mg-os összadag esetén összesen 4 fecskendő, a 600 mg-os összadag esetén összesen 2 fecskendő lesz. A megmaradt készítmény a 6.3 pontban leírtak szerint tárolandó.
3. Cserélje ki a 21G-s transzfertűt egy subcutan injekció beadásához való 25G-s vagy 27G-s tűre.
4. Ez a készítmény tartósítószermentes, ezért az elkészített fecskendők tartalmát azonnal be kell adni. Ha az azonnali beadás nem lehetséges, az előkészített kaszirivimab és imdevimab fecskendők 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten legfeljebb 72 óráig, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on pedig legfeljebb 24 óráig tárolhatók. Hűtőszekrényben való tárolás esetén a beadás előtt hagyja, hogy a fecskendők körülbelül 10 – 15 perc alatt elérjék a szobahőmérsékletet.

A Ronapreve beadása subcutan injekció formájában

- A Ronapreve 1200 mg-os adagjának (600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab) beadásához fogja a 4 fecskendőt (lásd 4.2, pont, 3. táblázat) és készüljön elő a subcutan injekció beadásához.
- A Ronapreve 600 mg-os adagjának (300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab) beadásához fogja a 2 fecskendőt (lásd 4.2, pont, 3. táblázat) és készüljön elő a subcutan injekció beadásához.
- A beadásra kerülő térfogat nagysága miatt a subcutan injekciókat egymás után, más-más testtájra kell beadni (a comb felső részébe, a felkar külső felébe vagy a hasba, elkerülve a köldök körüli 5 cm-es sugarú kört és a deréktájat).

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

A fecskendők és más éles orvosi eszközök használatára és megsemmisítésére vonatkozó alábbi utasításokat szigorúan be kell tartani:

- A tűket és fecskendőket soha nem szabad újra felhasználni.
- A használt tűket és fecskendőket egy speciális, éles eszközök számára kialakított, szűrásbiztos tartályba kell helyezni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1601/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. november 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml oldatos injekció/infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Összecsomagolt, 1332 mg hatóanyagtartalmú többadagos injekciós üvegek

1332 mg kaszirivimabot tartalmaz 11,1 ml oldatban (120 mg/ml) kaszirivimab-tartalmú többadagos injekciós üvegenként.

1332 mg imdevimabot tartalmaz 11,1 ml oldatban (120 mg/ml) imdevimab-tartalmú többadagos injekciós üvegenként.

A kaszirivimab és az imdevimab két IgG1 rekombináns humán monoklonális antitest, amelyeket rekombináns DNS-technológiával állítanak elő kínai hörcsög petefészek sejtekben.

Ismert hatású segédanyag(ok):

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció/infúzió.

Tiszta vagy enyhén opálos és színtelen vagy halványsárga, pH 6,0 kémhatású oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Ronapreve javallott:

- a COVID-19 kezelésére olyan felnőtteknél, illetve a 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülőknél, akiknél nincs szükség kiegészítő oxigénkezelésre, és akiknél fokozott a kockázata annak, hogy a COVID-19 súlyos fokúvá válik.
- a COVID-19 kezelésére olyan felnőtteknél, illetve a 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülőknél, akik kiegészítő oxigénkezelést kapnak és SARS-CoV-2-antitest teszteredményük negatív.
- a COVID-19 megelőzésére felnőtteknél, illetve a 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülőknél.

A Ronapreve alkalmazásakor figyelembe kell venni a Ronapreve aggodalomra okot adó vírusvariánsokkal szemben mutatott aktivitásáról elérhető információkat. Lásd a 4.4 és 5.1 pontokat.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A beadásnak olyan körülmények között kell történnie, ahol a súlyos túlérzékenységi reakciók, például az anaphylaxia kezelésére lehetőség van. A betegeket a gyógyszer beadása után után monitorozni kell a helyi orvosi gyakorlatnak megfelelően.

Adagolás

Kezelés

A dózis kiegészítő oxigénkezelést nem igénylő betegeknél 600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab egyszeri intravénás infúzióként vagy subcutan injekció formájában beadva (lásd 1. és 3. táblázat). Lásd a 4.4 és 5.1 pontokat. Csak ezeknél a betegeknél a kaszirivimab és imdevimab beadásának a COVID-19 tüneteinek megjelenését követően 7 napon belül kell megtörténnie.

Azon betegek esetében, akiknek kiegészítő oxigénkezelésre van szükségük (beleértve az alacsony- és magas áramlású oxigén-eszközöket, gépi lélegeztetést vagy extracorporalis membrán oxigenizációt (ECMO)), a dózis 4000 mg kaszirivimab és 4000 mg imdevimab egyszeri intravénás infúzióként beadva (lásd a Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml készítmény alkalmazási előírásának 2. táblázatát). Lásd az 5.1 pontot.

Megelőzés

Expozíció utáni profilaxis

A felnőtt betegeknél és a 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülő betegek esetében az adag 600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab egyszeri intravénás infúzióként vagy subcutan injekció formájában beadva (lásd 1. és 3. táblázat).

A kaszirivimab és imdevimab beadásának a COVID-19-ben szenvedő beteggel való kontaktust követően a lehető leghamarabb meg kell történnie.

Expozíció előtti profilaxis

A kezdő dózis felnőtt betegeknél és a 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülő betegeknél 600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab egyszeri intravénás infúzióban vagy subcutan injekció formájában beadva (lásd 1. és 3. táblázat). Ezt követően a 300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab dózis egyszeri intravénás infúzióval vagy subcutan injekcióval történő beadását 4 hetente meg lehet ismételni, amíg a profilaxisra szükség van. Nincsenek adatok a 24 hetet (6 adag) meghaladó ismételt adagolásról.

Kihagyott adag

Ha az expozíció előtti profilaxisban az ismételt adagolás során a Ronapreve egy adagja kimaradt, akkor azt be kell adni, amint lehetséges. Ezt követően az adagolási rendet úgy kell beállítani, hogy a dózisok közötti megfelelő időköz megmaradjon.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A kaszirivimab és az imdevimab biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Ronapreve kizárólag intravénás vagy subcutan alkalmazásra szolgál.

Intravénás infúzió

A Ronapreve előkészítésére és beadására vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

1. táblázat: Ajánlott hígítási és intravénás infúziós beadásra vonatkozó utasítások 600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab, illetve 300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab adaghoz

Javallat	Előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó infúziós zsák mérete	Ronapreve dózis	Teljes térfogat 1 adaghoz	Az a térfogat, amelyet együttes alkalmazáskor az egyes injekciós üvegekből ki kell venni és egy előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó 50-250 ml-es infúziós zsákba be kell fecskendezni	Minimális infúziós idő
Kezelés (kiegészítő oxigénkezelésre nem szoruló betegek), expozíció utáni profilaxis (egyszeri dózis), expozíció előtti profilaxis (kezdő dózis)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab	10 ml	5 ml egy darab 1332 mg kaszirivimabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből 5 ml egy darab 1332 mg imdevimabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből	20 perc
	250 ml				30 perc
Expozíció előtti profilaxis (ismételt adagolás)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml egy darab 1332 mg kaszirivimabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből 2,5 ml egy darab 1332 mg imdevimabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből	20 perc
	250 ml				30 perc

2. táblázat: Ajánlott hígítási és intravénás infúziós beadásra vonatkozó utasítások 4000 mg kaszirivimab és 4000 mg imdevimab adaghoz

Javallat	Előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó infúziós zsák mérete	Ronapreve dózis	Teljes térfogat 1 adaghoz	Az a térfogat, amelyet együttes alkalmazáskor az egyes injekciós üvegekből ki kell venni és egy előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó 50-250 ml-es infúziós zsákba be kell fecskendezni	Minimális infúziós idő
Kezelés (betegek, akiknél kiegészítő oxigénkezelésre van szükség)	250 ml *	4000 mg kaszirivimab és 4000 mg imdevimab	66,6 ml	11,1 ml három darab 1332 mg kaszirivimabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből 11,1 ml három darab 1332 mg imdevimabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből	60 perc

*A kaszirivimab és imdevimab hozzáadása előtt szívjon fel 66,6 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot az infúziós zsákból, majd semmisítse meg.

Az infúzió sebessége csökkenthető, az infúzió megszakítható vagy leállítható, ha a betegnél az infúzióval összefüggő eseményekre vagy egyéb mellékhatásokra utaló jelek alakulnak ki (lásd a 4.4 pontot).

Subcutan injekció

A Ronapreve előkészítésére és beadására vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A kaszirivimab és imdevimab subcutan injekciókat egymást követően, más-más testtájra kell beadni (a comb felső részébe, a felkar külső felébe vagy a hasba, elkerülve a köldök körüli 5 cm-es sugarú kört és a deréktáját).

3. táblázat: A 600 mg kaszirimivab és 600 mg imdevimab vagy 300 mg kaszirimivab és 300 mg imdevimab előkészítése a subcutan injekcióhoz

Javallat	Ronapreve dózis	Teljes térfogat 1 adaghoz	Az a térfogat, amelyet az egyes injekciós üvegekből ki kell venni 4 fecskendő elkészítéséhez
Kezelés (kiegészítő oxigénkezelésre nem szoruló betegek), expozíció utáni profilaxis (egyszeri dózis), expozíció előtti profilaxis (kezdő dózis)	600 mg kaszirimivab és 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml (2×) egy darab 1332 mg kaszirimivabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből 2,5 ml (2×) egy darab 1332 mg imdevimabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből
Javallat	Ronapreve dózis	Teljes térfogat 1 adaghoz	Az a térfogat, amelyet az egyes injekciós üvegekből ki kell venni 2 fecskendő elkészítéséhez
Expozíció előtti profilaxis (ismételt adagolás)	300 mg kaszirimivab és 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml egy darab 1332 mg kaszirimivabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből 2,5 ml egy darab 1332 mg imdevimabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

SARS-CoV-2 variánsokkal szembeni aktivitás

A Ronapreve terápiás vagy prevenció alkalmazásáról hozandó döntésnél figyelembe kell venni, hogy mit tudunk a terjedő SARS-CoV-2 vírusok jellemzőiről, beleértve a regionális vagy földrajzi különbségeket és a Ronapreve érzékenységről rendelkezésre álló információkat. Lásd az 5.1 pontot.

Ha rendelkezésre állnak molekuláris vizsgálati vagy szekvenálási adatok, ezeket figyelembe kell venni az antivirális terápia kiválasztásakor, hogy kizárják azokat a SARS-CoV-2 variánsokat, amelyekről kimutatták, hogy kevésbé érzékenyek a Ronapreve-re.

Subcutan alkalmazás a COVID-19 kezelésére

A COVID-19 kezelésére alkalmazott Ronapreve subcutan alkalmazásának klinikai hatásosságát nem értékelték klinikai vizsgálatokban (lásd 5.1 pont). A kaszirimivab és az imdevimab farmakokinetikája a subcutan adagolás utáni első 48 órában – az egyes monoklonális antitestek 600 mg-os adagját követően – alacsonyabb szérumszinteket mutat az intravénásan alkalmazott azonos dózishoz hasonlítva. Nem ismert, hogy a kezdeti szisztémás expozíciók közötti eltérések különbségek

eredményeznek-e különbséget a klinikai hatásosság tekintetében. A subcutan beadási módot csak akkor ajánlott alkalmazni, ha az intravénás beadás nem kivitelezhető és a kezelés késedelmét eredményezné.

Túlérzékenységi reakciók, az anaphylaxiát is beleértve

A kaszirivimab és az imdevimab alkalmazása során beszámoltak túlérzékenységi reakciókról, többek között anaphylaxiáról is (lásd 4.8 pont). Ha klinikailag jelentős túlérzékenységi reakció vagy anaphylaxia jelei vagy tünetei jelentkeznek, azonnal állítsa le a készítmény adását és kezdje meg a megfelelő gyógyszeres kezelést és/vagy támogató kezelést.

Konvulzív syncope eseteit figyelték meg intravénás és subcutan alkalmazást követően (lásd 4.8 pont). A konvulzív syncopét meg kell különböztetni a görcsrohamoktól és úgy kell kezelni, ahogy az klinikailag indokolt.

Infúzióval kapcsolatos reakciók

A kaszirivimab és az imdevimab intravénás alkalmazása során megfigyeltek infúzióval kapcsolatos reakciókat.

A klinikai vizsgálatokban megfigyelt infúzióval kapcsolatos reakciók többnyire közepes súlyosságúak voltak, és jellemzően az infúzió alatt vagy az azt követő 24 órán belül voltak megfigyelhetők. E reakcióknak a gyakran jelentett jelei és tünetei közé tartozott a hányinger, hidegrázás, szédülés (vagy ájulás), bőrkiütés, urticaria, pruritus, tachypnoe és kipirulás. Az infúzióval kapcsolatos reakciók azonban súlyos vagy életveszélyes eseményként is jelentkezhetnek és egyéb jelekkel és tünetekkel is járhatnak.

Infúzióval kapcsolatos reakciók előfordulása esetén az infúziót meg lehet szakítani, csökkenteni lehet a sebességét vagy le lehet állítani.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Célzott gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A kaszirivimab és az imdevimab monoklonális antitestek, amelyek nem a veséken keresztül ürülnek ki, illetve nem a citokróm P450 enzimek által metabolizálódnak. Emiatt valószínűtlen, hogy kölcsönhatás alakulna ki e hatóanyagok és az olyan egyidejűleg szedett gyógyszerek között, amelyek a vesén keresztül választódnak ki, illetve amelyek a citokróm P450 enzimek szubsztrátjai, induktorai vagy gátlói.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A kaszirivimab és az imdevimab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem vagy csak korlátozott számban áll rendelkezésre információ. Állatkísérleteket a reprodukív toxicitás tekintetében nem végeztek. A humán immunglobulin G1 (IgG1) antitestekről ismert, hogy átjutnak a méhlepényen. Nem ismert, hogy a kaszirivimab és az imdevimab magzatba történő esetleges átjutása jelent-e bármilyen kezelési előnyt vagy kockázatot a fejlődő magzatra nézve. Mivel azonban a kaszirivimab és az imdevimab közvetlenül a SARS-CoV-2 tüskefehérjéjét célozza meg, és tekintettel a szöveti keresztreaktivitási vizsgálatokban a reprodukív vagy magzati szövetekkel való keresztreaktivitás hiányára, a magzat fejlődésére gyakorolt negatív hatások nem várhatók. A Ronapreve-t terhesség során csak akkor szabad alkalmazni, ha a kezelés várható előnye felülmúlja az esetleges kockázatot a magzatra és az anyára nézve, figyelembe véve az egészségi állapotukkal kapcsolatos összes tényezőt. Ha egy nő a gyógyszeres kezelés alatt teherbe esik, az adott személyt tájékoztatni kell arról, hogy a magzatra gyakorolt bármely esetleges kockázat ismeretlen.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a kaszirivimab és az imdevimab kiválasztódnak-e a humán anyatejbe, de az ismert, hogy az anyai IgG a születés utáni első napokban átjut az anyatejbe. Mivel a kaszirivimab és az imdevimab közvetlenül a SARS-CoV-2 tüskefehérjéjét célozza meg, és tekintettel az antitestek orális bevétele utáni alacsony szisztémás felszívódásra, a Ronapreve szoptatás alatt történő alkalmazása megfontolható, ha klinikailag javallott.

Termékenység

A termékenységgel kapcsolatos vizsgálatokat nem végeztek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Ronapreve nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Összesen 8596 vizsgálati alanyt kezeltek kaszirivimabbal és imdevimabbal (6173-at intravénás, 2423-at pedig subcutan adagolással) klinikai vizsgálatokban.

A leggyakrabban jelentett gyógyszer mellékhatások az infúzióval kapcsolatos reakciókat és az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat is magukban foglaló túlérzékenységi reakciók voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra alább a 4. táblázatban. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

4. táblázat: A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően azonosított mellékhatások táblázatos felsorolása

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Gyakorisági kategória
Intravénás alkalmazás		
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxia	Ritka
	Túlérzékenység	Ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés* Konvulzív syncope	Nem gyakori Nem ismert
Érbetegségek és tünetek	Kipirulás*	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Tachypnoe*	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger*	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus*	Nem gyakori
	Bőrkiütés*	Nem gyakori
	Urticaria*	Ritka
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Hidegrázás*	Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúzióval kapcsolatos reakciók	Nem gyakori
Subcutan alkalmazás		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lymphadenopathia	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus ¹ *	Ritka
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók ¹	Gyakori

¹ Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók közé tartozik az erythema, a pruritus, az ecchymosis, az ödéma, a fájdalom, az érzékenység, az urticaria és a konvulzív syncope

* Néhány esetben az infúzióval kapcsolatos reakciók és az injekció beadásának helyén fellépő reakciók tüneteit egyedi mellékhatásokként jelentették

Gyermekek és serdülők

Intravénás alkalmazás

A RECOVERY vizsgálatban 4 serdülőkorú (12. életévüket betöltött és 18 évesnél fiatalabb) beteg részesült kaszirimab- és imdevimab-kezelésben. Az ebben a kis létszámú populációban megfigyelt biztonságossági profil a felnőtt betegekéhez hasonló volt.

Subcutan alkalmazás

A COV-2069 vizsgálatban 66 serdülőkorú (12. életévüket betöltött és 18 évesnél fiatalabb) beteg részesült kaszirimab- és imdevimab-kezelésben. A megfigyelt biztonságossági profil a felnőtt betegekéhez hasonló volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok során legfeljebb 4000 mg kaszirivimabot és 4000 mg imdevimabot adtak be. Nem állnak rendelkezésre adatok ennél magasabb dózisa vonatkozóan.

A kaszirivimab és az imdevimab túladagolásának nincs specifikus antidotuma. A túladagolás kezelése általános szupportív intézkedésekből kell, hogy álljon, melyekbe beletartozik az életjelek ellenőrzése és a beteg klinikai állapotának megfigyelése.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunszérumok és immunglobulinok, antivirális monoklonális antitestek.
ATC kód: J06BD07

Hatásmechanizmus

A kaszirivimab (IgG1 κ) és az imdevimab (IgG1 λ) két rekombináns humán monoklonális antitest, amelyeket az Fc régiókban nem módosítottak. A kaszirivimab és az imdevimab a SARS-CoV-2 tüskefehérje receptorkötő doménjének (RBD, receptor binding domain) nem átfedő epitópjaihoz kötődnek. Ez megakadályozza az RBD kötődését a humán ACE2 receptorhoz, így megakadályozza a vírus bejutását a sejtekbe.

In vitro antivirális hatás

Egy Vero E6 sejteken végzett SARS-CoV-2 vírusneutralizációs tesztben a kaszirivimab, az imdevimab, illetve a kaszirivimab és imdevimab kombináció 37,4 pM (0,006 μ g/ml), 42,1 pM (0,006 μ g/ml), illetve 31,0 pM (0,005 μ g/ml) EC₅₀ értékekkel semlegesítették a SARS-CoV-2-t (USA-WA1/2020 izolátum).

Rezisztencia

A kaszirivimab és imdevimab kombinációra rezisztens vírusvariánsok kialakulása miatt fennáll a kezelés sikertelenségének potenciális kockázata.

Értékeltek a kaszirivimabnak, az imdevimabnak, valamint a kaszirivimab és imdevimab kombinációnak a tüskefehérje variánsaival – köztük az ismert aggodalomra okot adó/figyelemmel követendő variánsokkal, az *in vitro* menekülési („escape”) vizsgálatokban azonosított variánsokkal és a nyilvánosan elérhető, globális influenza adatmegosztó kezdeményezés (GISAID, Global Initiative on Sharing All Influenza Data) adatbázisából származó SARS-CoV-2 genomi adatokban található variánsokkal – szembeni neutralizáló képességét. A kaszirivimab és az imdevimab neutralizáló aktivitását az aggodalomra okot adó/figyelemmel követendő variánsokkal szemben az 5. táblázat mutatja.

5. táblázat: Pseudotipizált víruszerű részecske-neutralizációs adatok az aggodalomra okot adó/figyelemmel követendő variánsokból* származó teljes szekvenciára vagy a legfontosabb SARS-CoV-2 tüskefehérje-variáns szubsztitúciókra vonatkozóan kaszirivimab és imdevimab önmagában vagy együttesen történő alkalmazása esetén

Származási vonal (lineage) a tüskefehérjében található szubsztitúciókkal	A legfontosabb vizsgált szubsztitúciók	Csökkent érzékenység a kaszirivimab és imdevimab kombinációval szemben	Csökkent érzékenység az önmagában alkalmazott kaszirivimabmal szemben	Csökkent érzékenység az önmagában alkalmazott imdevimabmal szemben
B.1.1.7 (UK eredetű/Alfa)	Teljes tüskefehérje ^a	nincs változás ^e	nincs változás ^e	nincs változás ^e
B.1.351 (dél-afrikai eredetű/Béta)	Teljes tüskefehérje ^b	nincs változás ^e	45-szörös	nincs változás ^e
P.1 (brazíliai eredetű/Gamma)	Teljes tüskefehérje ^c	nincs változás ^e	418-szoros	nincs változás ^e
B.1.427/B.1.429 (kaliforniai eredetű/Epszilon)	L452R	nincs változás ^e	nincs változás ^e	nincs változás ^e
B.1.526 (New York-i eredetű/Ióta) ^f	E484K	nincs változás ^e	25-szörös	nincs változás ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (indiai eredetű/Kappa)	L452R+E484Q	nincs változás ^e	7-szeres	nincs változás ^e
B.1.617.2/ AY.3 (indiai eredetű/Delta)	L452R+T478K	nincs változás ^e	nincs változás ^e	nincs változás ^e
AY.1/AY.2 ^g (indiai eredetű/Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	nincs változás ^e	9-szeres	nincs változás ^e
B.1.621/B.1.621.1 (kolumbiai eredetű/Mü)	R346K, E484K, N501Y	nincs változás ^e	23-szoros	nincs változás ^e
C.37 (perui eredetű/Lambda)	L452Q+F490S	nincs változás ^e	nincs változás ^e	nincs változás ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omikron)	Teljes tüskefehérje ^h	>1013-szoros	>1732-szeres	>754-szeres

^a A teljes variáns tüskefehérjét expresszálo pseudotipizált víruszerű részecskét teszteltük. A vad típusú tüskefehérjéhez képest a következő változások találhatók a variánsban: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b A teljes variáns tüskefehérjét expresszálo pseudotipizált víruszerű részecskét teszteltük. A vad típusú tüskefehérjéhez képest a következő változások találhatók a variánsban: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c A teljes variáns tüskefehérjét expresszálo pseudotipizált víruszerű részecskét teszteltük. A vad típusú tüskefehérjéhez képest a következő változások találhatók a variánsban: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

^d AY.1: A teljes variáns tüskefehérjét expresszálo pseudotipizált víruszerű részecskét teszteltük. A vad típusú tüskefehérjéhez képest a következő változások találhatók a variánsban: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Nincs változás: ≤ 5-szörös csökkenés az érzékenységben.

^f A New York-i eredetű vonal nem minden izolátumában található meg az E484K szubsztitúció (2021. februári állapot szerint).

^g Közismert nevén, mint "Delta plus".

^h A teljes variáns tüskefehérjét expresszálo pseudotipizált víruszerű részecskét teszteltük. A vad típusú tüskefehérjéhez képest a következő változások találhatók a variánsban: 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.

*Az USA Járványügyi és Betegségmegelőzési Központjai (CDC, Centers for Disease Control and Prevention, 2021) által meghatározott aggodalomra okot adó/ figyelemmel követendő variánsok {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Lásd a 6. táblázatban azoknak az aggodalomra okot adó/figyelemmel követendő hiteles SARS-CoV-2 variánsoknak az átfogó listáját, amelyeknek az önmagában adott kaszirivimabbal illetve imdevimabbal szembeni, valamint a kaszirivimab és imdevimab kombinációval szembeni érzékenységet értékelték.

6. táblázat: Neutralizációs adatok az aggodalomra okot adó/figyelemmel követendő hiteles SARS-CoV-2 variánsokra vonatkozóan, a kaszirivimab és az imdevimab önmagában vagy együttesen történő alkalmazása esetén

Származási vonal (lineage) a tüskefehérjében található szubsztitúciókkal	Csökkent érzékenység a kaszirivimab és imdevimab kombinációval szemben	Csökkent érzékenység az önmagában alkalmazott kaszirivimabbal szemben	Csökkent érzékenység az önmagában alkalmazott imdevimabbal szemben
B.1.1.7 (UK eredetű/Alfa)	nincs változás ^a	nincs változás ^a	nincs változás ^a
B.1.351 (dél-afrikai eredetű/Béta)	nincs változás ^a	5-szörös	nincs változás ^a
P.1 (brazil eredetű/Gamma)	nincs változás ^a	371-szeres	nincs változás ^a
B.1.617.1 (indiai eredetű/Kappa)	nincs változás ^a	6-szoros	nincs változás ^a
B.1.617.2 (indiai eredetű/Delta)	nincs változás ^a	nincs változás ^a	nincs változás ^a

^a Nincs változás: ≤ 5-szörös csökkenés az érzékenységben.

Klinikai hatásosság

A COVID-19 kezelése

COV-2067

A COV-2067 vizsgálat egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat volt, amelyben a kiegészítő oxigénkezelést nem igénylő, (tünetekkel járó, és a SARS-CoV-2-t kvantitatív reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval [RT-qPCR] detektált) COVID-19-ben szenvedő, a betegség súlyossá válásának tekintetében nagyobb kockázatú betegek kezelésére alkalmazott kaszirivimabot és imdevimabot értékelték.

Ebben a III. fázisú vizsgálatban az 1. kohorszba beválogatott vizsgálati alanyok, akik korábban nem voltak oltva SARS-CoV-2 vírus ellen, a tünetek megjelenését követő 7 napon belül véletlenszerűen vagy 600 mg kaszirivimabot és 600 mg imdevimabot (n = 1347) vagy 1200 mg kaszirivimabot és 1200 mg imdevimabot (n = 2036) vagy placebót (n = 2009) kaptak egyszeri intravénás infúzióban.

A III. fázisú vizsgálat 1. kohorszában levő vizsgálati alanyoknál a vizsgálati protokollban szereplő, súlyos COVID-19 kialakulására hajlamosító kockázati tényezők közül legalább egy fennállt (ezek közé tartozott az 50 év feletti életkor, az elhízottság, ami meghatározás szerint: BMI ≥ 30 kg/m², a kardiovaszkuláris betegség, beleértve a magas vérnyomást, a krónikus tüdőbetegség, beleértve az asztmát, az 1-es és 2-es típusú cukorbetegség, a krónikus vesebetegség, beleértve a dializált betegeket is, a krónikus májbetegség, a terhesség és az immunszuppresszió).

A medián életkor 50 év volt (a vizsgálati alanyok 13,1%-a 65 éves vagy idősebb volt) és a vizsgálati alanyok 51,4%-a nő volt. A kiindulási demográfiai adatok és a betegség jellemzői egyenlő eloszlást mutattak a kaszirivimab és imdevimab, valamint a placebo kezelési csoportokban.

Az elsődleges végpont azoknak a vizsgálati alanyoknak az aránya volt, akik legalább egy alkalommal kórházi kezelésre szorultak COVID-19 miatt, vagy akik bármilyen okból elhaláloztak a 29. napig.

7. táblázat: A COV-2067 vizsgálat elsődleges végpontjának a III. fázisban kapott eredményeinek összefoglalása

	1200 mg iv. n = 1192	Placebo n = 1193	2400 mg iv. n = 1812	Placebo n = 1790
A 29 nap alatt legalább egyszer, COVID-19 miatt kórházi kezelésben részesült, vagy elhalálozott mFAS szerinti betegek				
Kockázatcsökkenés	72,5% (p < 0.0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Azon betegek száma, akiknél esemény következett be	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS (modified full analysis set): a módosított teljes elemzési készlet azokat a vizsgálati alanyokat tartalmazta, akiknél a randomizációkor a nasopharyngealis mintából származó, SARS-CoV-2 RT-qPCR-eredmény pozitív volt, és akiknél a súlyos COVID-19 kockázati tényezői közül legalább egy fennállt.

A tünetek megszűnéséig eltelt időtartam – amit egy naponta vezetett vizsgálat-specifikus tünetnaplóban rögzítettek – medián értéke a placebónál tapasztalt 13 napról 10 napra csökkent a kaszirivimab és az imdevimab alkalmazásakor, mindkét dózis esetében (p < 0,0001).

RECOVERY

A RECOVERY vizsgálat egy folyamatban lévő multicentrikus, randomizált, kontrolllos, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat, amelyben a kórházi kezelést igénylő COVID-19 betegeknél alkalmazható potenciális kezelések hatásosságát és biztonságosságát értékeli. A RECOVERY vizsgálatba olyan kórházi kezelést igénylő betegeket vontak be, akiknél nem volt szükség oxigénterápiára, akik alacsony vagy magas áramlású oxigént kaptak, akik nem invazív vagy invazív gépi lélegeztetésre vagy ECMO-ra szorultak. Ebben a vizsgálatban 9785 vizsgálati alanyt randomizáltak az Egyesült Királyságban (UK) egyszeri 4000 mg kaszirivimab és 4000 mg imbevimab intravénás infúzió plusz szokásos standard kezelésre (n = 4839) vagy csak szokásos standard kezelésre (n = 4946; erre a továbbiakban úgy hivatkozunk, hogy „csak szokásos kezelés”). A betegek 0 és 4 közötti kezelést kaphattak a szokásos standard kezelésén felül.

A vizsgálati alanyoknál klinikailag feltételezhető vagy laborvizsgálattal igazolt volt a SARS-CoV-2 fertőzés, és attól függetlenül vonták be őket a vizsgálatba, hogy igényeltek-e légzéstámogatást. Az elemzési populációkat a kiinduláskori szerológiai teszteredmények alapján határozták meg.

Kiinduláskor az átlagéletkor 62 év volt (a vizsgálati alanyok 30%-a 70 éves vagy idősebb volt, és volt köztük 11 serdülőkorú, aki 12 éves vagy annál idősebb, de 18 évnél fiatalabb volt), és az alanyok 63%-a férfi volt. A kiindulási demográfiai adatok és a betegség jellemzői kiegyensúlyozottak voltak a kaszirivimab és imdevimab, valamint a csak szokásos kezelésben részesülő kezelési csoportokban. Az alanyokat akkor vonták be a vizsgálatba, amikor a B.1.1.7 (alfa) variáns volt domináns az Egyesült Királyságban. A légzéstámogatást illetően a vizsgálati alanyok 7%-a nem kapott kiegészítő oxigénkezelést, 61% egyszerű oxigénkezelést kapott, 26% részesült nem invazív lélegeztetésben és 6% részesült invazív lélegeztetésben (köztük 17 olyan beteg, akiknél ECMO-ra volt szükség). A kiinduláskor szeronegatív vizsgálati alanyok 10%-a nem kapott kiegészítő oxigénkezelést kiinduláskor, 66% egyszerű oxigénkezelést kapott, 21% részesült nem invazív lélegeztetésben és 2% részesült invazív lélegeztetésben (beleértve egy olyan beteget is, aki ECMO-ra szorult). Az összes randomizált vizsgálati alany körülbelül 94%-a kapott kortikoszteroidokat a standard alapterápia részeként.

A vizsgálat elsődleges végpontja a 28 nap alatt, bármely okból bekövetkező halálozás megfigyelése volt minden olyan randomizált alanynál, akik a kiinduláskor szeronegatívak voltak. Az eredményeket a 8. táblázat tartalmazza.

8. táblázat: A RECOVERY vizsgálat elsődleges végpont eredményeinek összegzése

	4000 mg kaszirimab és 4000 mg imdevimab (intravénás) plusz szokásos kezelés	Csak szokásos kezelés
	n=1633	n=1520
28 napon belüli, bármely okból bekövetkező halálozások aránya a szeronegatív vizsgálati alanyoknál		
Bármely okból elhalálozott betegek száma (%)	396 (24%)	452 (30%)
Arányhányados (95% CI)	0,79 (0,69–0,91) (p=0,0009)	

Szeropozitív alanyoknál a 28 napon belüli, bármely okból bekövetkező halálozás 16% (410/2636) volt a kaszirimab+imdevimab vizsgálati karon és 15% (384/2636) volt a csak szokásos kezelést kapó vizsgálati karon (arányhányados: 1,09 [95%-os CI: 0,94–1,25]).

A legalább 80 éves, szeronegatív vizsgálati alanyok körében a 28 napon belüli, bármely okból bekövetkező halálozás 54,5% (126/231) volt a kaszirimab+imdevimab vizsgálati karon és 57,5% (134/233) volt a csak szokásos kezelést kapó vizsgálati karon (arányhányados: 0,97 [95%-os CI: 0,76–1,25]).

A másodlagos végpont statisztikai vizsgálatát a hierarchián kívül végezték el, ezért az leíró jellegűnek minősül.

A másodlagos végpont a kórházból 28 napon belül hazaengedett vizsgálati alanyok aránya volt, amely magasabb volt a kaszirimabbal és imdevimabbal kezeltéknél mint a csak szokásos kezelésben részesülőknél az összes randomizált szeronegatív alany populációjában, (64% illetve 58%; arányhányados: 1,19 [95%-os CI: 1,09–1,31]), és a kórházi kezelés medián időtartama 4 nappal rövidebb volt az előbbi csoportnál (13 nap illetve 17 nap).

Az összes randomizált szeronegatív vizsgálati alanyánál, akik kiinduláskor nem részesültek invazív gépi lélegeztetésben, a kaszirimab és imdevimab kezelés mellett kisebb volt az invazív gépi lélegeztetés vagy halálozás alkotta összetett végpontig történő progresszió kockázata (31% illetve 37%, kockázati arány: 0,83 [95%-os CI: 0,75–0,92]).

COV-2066

A COV-2066 vizsgálat egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat volt, amelyben a kaszirimab- és imdevimab-kezelést értékelték COVID-19 betegség miatt kórházban kezelt és alacsony áramlású oxigént (pl. arcmaszkon vagy orrkanülön keresztül) kapó vagy kiegészítő oxigénkezelést nem kapó betegek körében. Ebben a II/III. fázisú vizsgálatban 1197 vizsgálati alany volt pozitív SARS-CoV-2 RT-qPCR eredménye kiinduláskor, akiket 1:1:1 arányban randomizáltak az 1200 mg kaszirimabot és 1200 mg imdevimabot egyszeri intravénás infúzióként kapó (n = 406), a 4000 mg kaszirimabot és 4000 mg imdevimabot egyszeri intravénás infúzióként kapó (n = 398), vagy a placebo (n = 393) kapó csoportok egyikébe, úgy, hogy a kaszirimabot és imdevimabot vagy a placebo a COVID-19 betegség standard kezelésének kiegészítéseként kapták a vizsgálati alanyok. A teljes mintanagyság a várakozásoknál kisebb volt, mivel a hónapokig tartó alacsony betegborzástól miatt a vizsgálatot a tervezettnél korábban befejezték. Összességében hasonló kezelési hatásokat figyeltek meg a kiegészítő oxigénkezelésben nem részesülő vagy az alacsony áramlású oxigént kapó betegeknek a 2400 mg-os és a 8000 mg-os kaszirimab és imdevimab dózisoknál, ami a dózis-hatás összefüggés hiányát jelzi ebben a populációban. A hatásossági elemzés során ezeket a dóziscsoportokat együttesen vették figyelembe a placebocsoporttal való összehasonlításokor.

Kiinduláskor a medián életkor 62 év volt (a vizsgálati alanyok 44%-a 65 éves vagy idősebb volt), és az alanyok 54%-a férfi volt, 43%-uk szeronegatív, 48%-uk szeropozitív volt, és 9%-nál nem volt ismert a szerológiai státusz. Kiinduláskor a vizsgálati alanyok 44%-a nem kapott kiegészítő oxigénkezelést és 56%-a kapott alacsony áramlású oxigént. A randomizálás előtt a vizsgálati alanyok körülbelül 33%-a kapott remdesivirt és 50% kapott szisztémás kortikoszteroidot a standard alapterápia részeként. A kiindulási demográfiai adatok és a betegség jellemzői jól kiegyensúlyozottak voltak a kaszirivimabot és imdevimabot kapó, valamint a placebót kapó kezelési csoportokban.

Az elsődleges virológiai hatásossági végpont a kiindulástól a 7. napig a vírusterhelésben (\log_{10} kópiaszám/ml) megfigyelt idősúlyozott átlagos napi változás volt, amelyet RT-qPCR orr-garat mintákból mértek meg azoknál a kiinduláskor szeronegatív vizsgálati alanyoknál, akiknek pozitív lett a SARS-CoV-2 RT-qPCR teszteredményük.

A kaszirivimab és imdevimab kezelés az egyesített dóziscsoportokban statisztikailag szignifikáns csökkentést eredményezett a vírusterhelés legkisebb négyzeteinek átlagában (\log_{10} kópiaszám/ml) a placebohoz képest (-0,28 \log_{10} kópia/ml/nap a kaszirivimab és imdevimab kezelésnél; $p=0,0172$).

Az elsődleges klinikai végpont azon pozitív SARS-CoV-2 RT-qPCR teszteredménnyel rendelkező vizsgálati alanyok aránya volt, akik meghaltak vagy lélegeztetőgépre kerültek.

A különböző dóziscsoportok adatait együttesen nézve a kaszirivimab és imdevimab kezelésben részesülő vizsgálati alanyok közül azoknál, akiknek magas volt a vírusterhelése, kevesebben haltak meg vagy szorultak gépi lélegeztetésre a 6. naptól a 29. napig tartó időszakban, azonban a végpont nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét (relatív kockázatcsökkenés [RRR, relative risk reduction]: 25,5% [95%-os CI: -16,2%-tól 52,2%-ig]; $p=0,2048$).

A kaszirivimab és imdevimab kezelés az egyesített dóziscsoportokban 47,1%-os RRR-t eredményezett (95%-os CI: 10,2%–68,8%) abban, hogy a szeronegatív vizsgálati alanyok mekkora aránya halt meg vagy került lélegeztetőgépre a 6. naptól a 29. napig tartó időszakban.

Egy post-hoc elemzésében az összes 80 éves vagy idősebb, randomizált, szeronegatív vizsgálati alanynál az 1. naptól a 29. napig bármely okból bekövetkező halál 18,1% (19/105 vizsgálati alany) volt a kaszirivimab+imdevimab vizsgálati karon (egyesített dóziscsoportok) és 30,0% (18/60 vizsgálati alany) volt a placebo vizsgálati karon (kockázati arány: 0,60 [95%-os CI: 0,34–1,06]).

A COVID-19 megelőzése

A COV-2069 vizsgálat egy randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat volt, amelyben a subcutan alkalmazott 600 mg kaszirivimabot és 600 mg imdevimabot hasonlították össze placeboval a COVID-19 megelőzése tekintetében, SARS-CoV-2-fertőzött, tüneteket mutató betegekkel (index eset) egy háztartásban élő tünetmentes kontaktszemélyek körében. A vizsgálati alanyok korábban SARS-CoV-2 vírus ellen nem kaptak oltást.

A vizsgálati alanyok 1:1 arányban randomizálták vagy kaszirivimabot és imdevimabot vagy placebót kapó csoportba az index esetek első pozitív (RT-qPCR) SARS-CoV-2 diagnosztikai tesztmintájának begyűjtését követő 96 órán belül.

A randomizált, kiinduláskor negatív SARS-CoV-2 RT-qPCR teszteredménnyel rendelkező vizsgálati alanyok az „A” kohorszba kerültek, míg a pozitív SARS-CoV-2 RT-qPCR teszteredménnyel rendelkező vizsgálati alanyok a „B” kohorszba.

„A” kohorsz

Az elsődleges elemzésben vizsgált populáció azokat a vizsgálati alanyokat foglalta magában, akiknek a kiindulási időpontban a SARS-CoV-2 RT-qPCR eredményük negatív volt és szeronegatívak voltak. Azokat a vizsgálati alanyokat, akik szeropozitívak voltak, vagy akiknek a kiindulási szerológiai státuszát nem határozták meg/hiányzott, kizárták az elsődleges hatásossági elemzésből.

Az elsődleges elemzésben vizsgált populáció medián életkora 44 év volt a kiindulási időpontban (a vizsgálati alanyok 9%-a 65 éves vagy idősebb volt), és a vizsgálati alanyok 54%-a nő volt. A kiindulási demográfiai adatok és a betegség jellemzői egyenlő eloszlást mutattak a kaszirimab és imdevimab, valamint a placebo kezelési csoportokban.

Az elsődleges végpont azon vizsgálati alanyok aránya volt, akiknél tünetekkel járó, RT-qPCR-rel igazolt COVID-19 alakult ki a 29. napig. A kaszirimab- és imdevimab-kezelés a placebohoz viszonyítva a COVID-19 kialakulásának kockázatát statisztikailag szignifikánsan, 81%-kal csökkentette. Egy szenzitivitási elemzésben, mely magában foglalt minden, a kiinduláskor negatív RT-qPCR eredménnyel rendelkező vizsgálati alanyt a kiindulási szerológiai státusztól függetlenül, a kaszirimab- és imdevimab-kezelés a placebohoz viszonyítva a COVID-19 kialakulásának kockázatát statisztikailag szignifikánsan, 82%-kal csökkentette.

9. táblázat: A COV-2069 vizsgálat elsődleges analízise, „A” kohorsz

	kaszirimab és imdevimab (egyszeri 1200 mg-os adag)	Placebo
Elsődleges elemzésben vizsgált populáció: a kiindulási időpontban szeronegatív	n = 753	n = 752
A COVID-19 kockázata		
A 29. napig (elsődleges végpont)		
Nem korrigált kockázatcsökkenés (Korrigált esélyhányados, p-érték) ¹	81% (0,17; p < 0,0001)	
Azon személyek száma, akiknél esemény következett be	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹ A konfidencia intervallumot (CI), a p-értékkel együtt, az esélyhányados alapján határozták meg (kaszirimab és imdevimab-csoport vs placebo-csoport) logisztikus regressziós modellt használva, melynek során a kezelési csoportot, a korcsoportot (életkor években: ≥ 12 – <50 és ≥ 50) és a régiót (USA vs ex-USA) rögzített (fix) kategórikus hatásnak.

„B” kohorsz

Az elsődleges elemzésben vizsgált populáció azokat a tünetmentes vizsgálati alanyokat foglalta magában, akiknek a kiindulási időpontban a SARS-CoV-2 RT-qPCR eredményük pozitív volt és szeronegatívak voltak.

Az elsődleges elemzési populáció medián életkora 40 év volt a kiindulási időpontban (a vizsgálati alanyok 11%-a 65 éves vagy idősebb volt), és a vizsgálati alanyok 55%-a nő volt. A kiindulási demográfiai adatok és a betegség jellemzői egyenlő eloszlást mutattak a kaszirimab és imdevimab, valamint a placebo kezelési csoportokban.

Az elsődleges hatásossági végpont azon vizsgálati alanyok aránya volt, akiknél RT-qPCR-rel igazolt COVID-19 alakult ki a 29. napig. A COVID-19 kialakulásának kockázata 31%-kal csökkent kaszirimab- és imdevimab-kezelés hatására, a placebohoz képest. Egy szenzitivitási elemzésben, mely magában foglalt minden, a kiinduláskor pozitív RT-qPCR eredménnyel rendelkező vizsgálati alanyt a kiindulási szerológiai státusztól függetlenül, a kaszirimab- és imdevimab-kezelés a placebohoz viszonyítva az RT-qPCR-rel igazolt COVID-19 kialakulásának kockázatát 35%-kal csökkentette.

10. táblázat: A COV-2069 vizsgálat elsődleges analízise, „B” kohorsz

	kaszirivimab és imdevimab (egyszeri 1200 mg-os adag)	Placebo
Elsődleges elemzésben vizsgált populáció: a kiindulási időpontban szeronegatív	n = 100	n = 104
A COVID-19 kockázata		
Összesített kockázatsökkenés a 29. napig (elsődleges végpont)		
Nem korrigált kockázatsökkenés (Korrigált esélyhányados, p-érték) ¹	31% (0,54; p = 0,0380)	
Azon személyek száma, akiknél esemény következett be	29 (29%)	44 (42,3%)

¹ A konfidencia intervallumot (CI), a p-értékkel együtt, az esélyhányados alapján határozták meg (kaszirivimab és imdevimab-csoport vs placebocsoport) logisztikus regressziós modellt használva, melynek során a kezelési csoportot, a korcsoportot (életkor években: ≥ 12 – <50 és ≥ 50) és a régiót (USA vs ex-USA) rögzített (fix) kategórikus hatásnak tekintették.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Mind a kaszirivimab, mind az imdevimab lineáris és dózisarányos farmakokinetikát mutatott az intravénás (150 – 4000 mg mindkét monoklonális antitestből) és a subcutan (300 és 600 mg mindkét monoklonális antitestből) dózistartományban, a klinikai vizsgálatokban történő értékelés során.

A kaszirivimab és az imdevimab átlagos csúcskoncentrációja (C_{max}), görbe alatti területe a 0.-tól a 28. napig tartó időintervallumban (AUC_{0-28}) és az adagolás után 28 nappal mért koncentrációja (C_{28}) hasonló a kaszirivimab és az imdevimab egyszeri 1200 mg-os (600 mg mindkét monoklonális antitestből) dózisének beadása után, akár intravénásan (az előbbi sorrendnek megfelelően 182,7 mg/l, 1754,9 mg \times nap/l, 37,9 mg/l a kaszirivimab esetében és 181,7 mg/l, 1600,8 mg \times nap/l, 27,3 mg/l az imdevimab esetében), akár subcutan (52,5 mg/l, 1121,7 mg \times nap/l, 30,5 mg/l kaszirivimab esetében és 49,2 mg/l, 1016,9 mg \times nap/l, 25,9 mg/l imdevimab esetében) történt a beadás.

A kiegészítő oxigénkezelésre szoruló betegeknél alkalmazott 8000 mg intravénás kezelés esetében (4000 mg mindkét monoklonális antitestből) az átlagos csúcskoncentráció (C_{max}), görbe alatti területe a 0-tól a 28. napig tartó időintervallumban (AUC_{0-28}) és az adagolás után 28 nappal mért koncentráció (C_{28}) sorrendben 1046 mg/l, 9280 mg \times nap/l és 165,2 mg/l volt a kaszirivimab esetében, illetve 1132 mg/l, 8789 mg \times nap/l és 136,2 mg/l volt az imdevimab esetében, egyszeri intravénás adag után.

Az expozíció előtti profilaxis céljából adott intravénás és subcutan kezelések tekintetében a 600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab kezdeti (telítő) dózist követően havonta adott 300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab esetében a kaszirivimab és imdevimab várható medián minimális szérumszint koncentrációi dinamikus egyensúlyi állapotban hasonlóak a kaszirivimab és imdevimab egyszeri 1200 mg-os (600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab) subcutan adagja után megfigyelt átlagos 29. napi szérumszint koncentrációhoz.

Felszívódás

A kaszirivimab és az imdevimab egyszeri intravénás adagolása során csúcs szérumszint koncentrációt ér el az infúzió beadásának végén.

A kaszirivimab és az imdevimab becsült maximális szérumszint koncentrációjának eléréséhez szükséges medián időtartam (tartomány) (T_{max}) a kaszirivimab és az imdevimab egyszeri, subcutan, mindkét monoklonális antitestre 600 mg-os adagját követően a kaszirivimab esetében 6,7 (tartomány: 3,4–13,6) nap, és az imdevimab esetében 6,6 (tartomány: 3,4–13,6) nap volt.

Mindkét monoklonális antitest 600 mg-os adagjának egyszeri subcutan beadását követően a kaszirivimab becsült biohasznosulása 71,8%, az imdevimabé pedig 71,7% volt.

Eloszlás

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján becsült teljes eloszlási térfogat a kaszirivimab esetében 7,072 l, az imdevimab esetében pedig 7,183 l volt.

Biotranszformáció

Humán monoklonális IgG1 antitestek lévén a kaszirivimab és az imdevimab várhatóan kisméretű peptidekké és aminosavakká bomlanak le katabolikus anyagcsereutakon, az endogén IgG-hez hasonló módon.

Elimináció

Az átlagos (5.; 95. percentilis) szérumszint eliminációs felezési idő mindkét monoklonális antitest 600 mg-os adagját követően 29,8 nap (16,4–43,1) volt a kaszirivimab esetében és 26,2 nap (16,9–35,6) volt az imdevimab esetében. Az átlagos (5.; 95. percentilis) clearance a kaszirivimab esetében 0,188 (0,11–0,30) volt, míg az imdevimab esetében 0,227 (0,15–0,35) volt.

Azon betegeknél, akiknek kiegészítő oxigénkezelésre volt szüksége, az átlagos (5.; 95. percentilis) szérumszint eliminációs felezési idő mindkét monoklonális antitest 4000 mg-os adagját követően 21,9 nap (12,4–36,9) volt a kaszirivimab esetében és 18,8 nap (11,7–29,4) volt az imdevimab esetében. Az átlagos (5.; 95. percentilis) clearance a kaszirivimab esetében 0,303 (0,156–0,514) volt, míg az imdevimab esetében 0,347 (0,188–0,566) volt.

Gyermekek és serdülők

A COVID-19-ben szenvedő serdülőknél (12. éves és idősebbek és legalább 40 kg testtömegűek a COV-2067 vizsgálatban), akik egyszeri 1200 mg-os intravénás adagot kaptak, az átlagos \pm SD koncentráció az infúzió beadásának végén $172 \pm 96,9$ mg/l, 28 nappal az infúzió után pedig $54,3 \pm 17,7$ mg/l volt a kaszirivimab, és 183 ± 101 mg/l, illetve $45,3 \pm 13,1$ mg/l volt az imdevimab esetében.

A SARS-CoV-2 vírussal nem fertőződött serdülőknél (12 éves és idősebbek és legalább 40 kg testtömegűek a COV-2069 vizsgálatban), akik egyszeri 1200 mg-os subcutan adagot kaptak, az átlagos \pm SD koncentráció a beadás után 28 nappal $44,9 \pm 14,7$ mg/l volt a kaszirivimab, illetve $36,5 \pm 13,2$ mg/l volt az imdevimab esetében.

A kaszirivimab és az imdevimab farmakokinetikáját 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták.

A kaszirivimab és az imdevimab farmakokinetikáját 18 évesnél fiatalabb, kiegészítő oxigénkezelést igénylő gyermekek és serdülők esetében még nem igazolták.

Idősek

A populációs farmakokinetikai elemzésben az életkort (18 év és 96 év között) nem azonosították szignifikáns kovariánsként a kaszirivimab és az imdevimab farmakokinetikája tekintetében.

Vesekárosodás

A kaszirivimab és az imdevimab a molekulatömegük (> 69 kDa) miatt várhatóan nem választódnak ki jelentős mértékben a vesén keresztül.

Májkárosodás

A kaszirivimab és az imdevimab várhatóan nem választódnak ki jelentős mértékben a májon keresztül.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Karcinogenitási, genotoxicitási és reprodukciós toxikológiai vizsgálatokat nem végeztek a kaszirivimabbal és az imdevimabbal. Az olyan antitestek, mint a kaszirivimab és az imdevimab várhatóan nem mutatnak genotoxikus vagy karcinogén potenciált. A kaszirivimab és az imdevimab humán és majom felnőtt szöveteket és humán magzati szöveteket alkalmazó szöveti keresztreaktivitási vizsgálataiban nem észleltek kötődést.

Egy cynomolgus majmokon végzett toxikológiai vizsgálatban májat érintő káros mértékű eltéréseket nem figyeltek meg (csak a GOT és a GPT enyhe átmeneti emelkedését).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát
poliszorbát 80
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg: 2 év

Összecsomagolt, 1332 mg hatóanyagtartalmú többadagos injekciós üvegek

Az első átszűrés után: Ha nem használják fel azonnal, az injekciós üvegben lévő készítmény 16 órán át tárolható szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on, vagy legfeljebb 48 órán át tárolható hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C). Más tárolási időtartamok és körülmények esetén a felhasználás során történő tárolásért a felhasználó felelős.

Hígított oldat intravénás alkalmazásra

Az injekciós üvegben lévő oldatot a beadás előtt hígítani kell. Az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni. A hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-ig) tárolva 20 óráig, illetve 2 °C és 8 °C között tárolva 72 óráig igazolt. Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig történő tárolás ideje és körülményei a felhasználó felelőssége, amely normál körülmények között nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C és 8 °C között tárolva, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validált aseptikus körülmények között történt. Hűtőszekrényben való tárolás esetén a beadás előtt hagyja, hogy az intravénás infúziós zsák körülbelül 30 perc alatt elérje a szobahőmérsékletet.

A fecskendők tárolása subcutan alkalmazás esetén

Az elkészített fecskendők tartalmát azonnal be kell adni. Felhasználásig a kémiai és fizikai stabilitás szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-ig) tárolva 24 óráig, illetve 2 °C és 8 °C között tárolva 72 óráig igazolt. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig történő tárolás ideje és körülményei a felhasználó felelőssége, amely normál körülmények között nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C és 8 °C között tárolva, kivéve, ha az előkészítés kontrollált és validált aseptikus körülmények között történt. Hűtőszekrényben való tárolás esetén a beadás előtt hagyja, hogy a fecskendők körülbelül 10 - 15 perc

alatt elérjék a szobahőmérsékletet.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

Felrázni tilos!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa az eredeti dobozukban.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Ronapreve szintelen, I. típusú üvegből készült 20 ml injekciós üvegekben kerül forgalomba.

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml oldatos injekció/infúzió, többadagos injekciós üvegek

A dobozban mindkét antitestből 1–1 db injekciós üveg található.

A csomagolás két darab 20 ml-es, szintelen, I. típusú üvegből készült, butilgumi dugóval lezárt injekciós üveget tartalmaz, melyek közül az egyik egy 11,1 ml oldatban 1332 mg kaszirivimabot tartalmazó injekciós üveg, a másik pedig egy 11,1 ml oldatban 1332 mg imdevimabot tartalmazó injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Ronapreve előkészítése az intravénás infúzió beadása előtt

A Ronapreve-t kizárólag egészségügyi szakember készítheti el, aszeptikus körülmények biztosítása mellett.

1. Vegye ki a kaszirivimab és imdevimab injekciós üvegeket a hűtőszekrényből, és az előkészítés előtt hagyja, hogy körülbelül 20 perc alatt elérjék a szobahőmérsékletet.
 - Az injekciós üvegeket ne tegye ki közvetlen hő hatásának.
 - Ne rázza fel az injekciós üvegeket.
2. Vizsgálja meg szemrevételezéssel a kaszirivimabot és imdevimabot tartalmazó injekciós üvegeket a beadás előtt, hogy nem tartalmaznak-e szilárd részecskéket vagy nem színeződtek-e el. Ha ezek bármelyikét észleli, az injekciós üveget meg kell semmisíteni és ki kell cserélni egy másik injekciós üvegre.
 - Mindegyik injekciós üvegben található oldatnak tisztának vagy enyhén opálosnak, szintelennek vagy halványsárgának kell lennie.
3. Vegyen elő egy 50 ml, 100 ml, 150 ml vagy 250 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó (polivinil-klorid [PVC] vagy poliolefin [PO]) előretöltött intravénás infúziós zsákot.
4. Egy steril fecskendővel és tűvel vegye ki a megfelelő térfogatú kaszirivimabot és imdevimabot az egyes injekciós üvegekből és fecskendezze be azt egy előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó infúziós zsákba (lásd 4.2 pont, 1. táblázat).
5. Óvatosan keverje össze az infúziós zsák tartalmát a zsák fel-le fordításával. Felrázni tilos!
6. A Ronapreve tartósítószermentes, ezért a hígított infúziós oldatot azonnal be kell adni.

A Ronapreve beadása intravénás infúzió formájában

- Gyűjtse egybe az infúzióhoz ajánlott eszközöket:
 - Polivinil-klorid (PVC), polietilén (PE) bélelt PVC vagy poliuretán (PU) infúziós szerelék;
 - Beépített (in-line) vagy toldalékként csatlakoztatott, 0,2–5 µm pórusátmérőjű poliéter-szulfon, poliszulfon vagy poliamid szűrő intravénás beadáshoz.

- Csatlakoztassa az infúziós szerelékét az intravénás zsákhoz.
- Töltse fel és légtelenítse infúziós szerelékét.
- Adja be a zsákban található infúziós oldat teljes mennyiségét pumpa használatával vagy gravitációs elven egy olyan intravénás szereléken keresztül, amely steril, in-line vagy toldalékként csatlakoztatott 0,2–5 µm pórusátmérőjű poliéter-szulfon, polisulfon vagy poliamid intravénás beadáshoz való szűrőt tartalmaz.
- Az elkészített infúziós oldatot nem szabad más gyógyszerekkel egyidejűleg beadni. A kaszirivimab és az imdevimab injekció kompatibilitása intravénás oldatokkal és más gyógyszerekkel, a 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatot és az 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot kivéve, nem ismert.
- Az infundálás befejezése után öblítse át a csövet 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldattal vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldattal, hogy biztosítsa a szükséges adag beadását.
- A betegeket az intravénás infúzió után a helyi orvosi gyakorlatnak megfelelően obszerválni kell.

A Ronapreve előkészítése subcutan injekcióhoz

Vegye ki a kaszirivimab és imdevimab injekciós üvegeket a hűtőszekrényből, és az előkészítés előtt hagyja, hogy körülbelül 20 perc alatt elérjék a szobahőmérsékletet.

Az injekciós üvegeket ne tegye ki közvetlen hő hatásának.

Ne rázza fel az injekciós üvegeket.

Vizsgálja meg szemrevételezéssel a kaszirivimabot és imdevimabot tartalmazó injekciós üvegeket a beadás előtt, hogy nem tartalmaznak-e szilárd részecskéket vagy nem színeződtek-e el. Ha ezek bármelyikét észleli, az injekciós üveget meg kell semmisíteni és ki kell cserélni egy másik injekciós üvegre. Mindegyik injekciós üvegben található oldatnak tisztának vagy enyhén opálosnak, színtelennek vagy halványsárgának kell lennie.

1. A Ronapreve előkészítéséhez készítsen elő megfelelő számú fecskendőt (lásd 4.2 pont, 3. táblázat). Vegyen elő 3 ml-es vagy 5 ml-es, luer csatlakozóval ellátott polipropilén fecskendőket és 21G-s transzfertűket.
2. Egy steril fecskendővel és tűvel vegye ki a megfelelő térfogatú kaszirivimabot és imdevimabot az egyes injekciós üvegekből az egyes fecskendőkbe (lásd 4.2 pont, 3. táblázat), így az 1200 mg-os összadag esetén összesen 4 fecskendő, a 600 mg-os összadag esetén összesen 2 fecskendő lesz. A megmaradt készítmény a 6.3 pontban leírtak szerint tárolandó.
3. Cserélje ki a 21G-s transzfertűt egy subcutan injekció beadásához való 25G-s vagy 27G-s tűre.
4. Ez a készítmény tartósítószermentes, ezért az elkészített fecskendők tartalmát azonnal be kell adni. Ha az azonnali beadás nem lehetséges, az előkészített kaszirivimab és imdevimab fecskendők 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten legfeljebb 72 óráig, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on pedig legfeljebb 24 óráig tárolhatók. Hűtőszekrényben való tárolás esetén a beadás előtt hagyja, hogy a fecskendők körülbelül 10 – 15 perc alatt elérjék a szobahőmérsékletet.

A Ronapreve beadása subcutan injekció formájában

- A Ronapreve 1200 mg-os adagjának (600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab) beadásához fogja a 4 fecskendőt (lásd 4.2, pont, 3. táblázat) és készüljön elő a subcutan injekció beadásához.
- A Ronapreve 600 mg-os adagjának (300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab) beadásához fogja a 2 fecskendőt (lásd 4.2, pont, 3. táblázat) és készüljön elő a subcutan injekció beadásához.
- A beadásra kerülő térfogat nagysága miatt a subcutan injekciókat egymás után, más-más testtájra kell beadni (a comb felső részébe, a felkar külső felébe vagy a hasba, elkerülve a köldök körüli 5 cm-es sugarú kört és a deréktáját).

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

A fecskendők és más éles orvosi eszközök használatára és megsemmisítésére vonatkozó alábbi utasításokat szigorúan be kell tartani:

- A tűket és fecskendőket soha nem szabad újra felhasználni.
- A használt tűket és fecskendőket egy speciális, éles eszközök számára kialakított, szűrásbiztos tartályba kell helyezni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1601/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. november 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓJA
ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyagok gyártójának neve és címe

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Egyesült államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ - Egyszeri alkalmazásra

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ronapreve 300 mg + 300 mg oldatos injekció/infúzió
kaszirivimab/imdevimab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg/2,5 ml kaszirivimabot tartalmaz injekciós üvegenként (120 mg/ml).
300 mg/2,5 ml imdevimabot tartalmaz injekciós üvegenként (120 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, szacharóz, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció/infúzió
300 mg/2,5 ml
2 darab 2,5 ml töltettérfogatú injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás vagy szubkután alkalmazásra
Intravénás alkalmazáskor a kaszirivimabot és az imdevimabot együtt kell beadni.
Szubkután alkalmazáskor a kaszirivimabot és az imdevimabot egymás után kell beadni.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! Tilos az injekciós üvegeket felrázni! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa a dobozban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1601/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille írás alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KASZIRIVIMAB INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE – Injekciós üveg egyszeri alkalmazásra

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ronapreve 300 mg + 300 mg oldatos injekció/infúzió
kaszirivimab
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

300 mg/2,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Imdevimabbal együtt kell beadni.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

IMDEVIMAB INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE - Injekciós üveg egyszeri alkalmazásra

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ronapreve 300 mg + 300 mg oldatos injekció/infúzió
imdevimab
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

300 mg/2,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kaszirivimabbal együtt kell beadni.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ - többadagos

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml oldatos injekció/infúzió
kaszirivimab/imdevimab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1332 mg/11,1 ml kaszirivimabot tartalmaz többadagos injekciós üvegenként (120 mg/ml).
1332 mg/11,1 ml imdevimabot tartalmaz többadagos injekciós üvegenként (120 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció/infúzió

1332 mg/11,1 ml

2 darab 11,1 ml töltetrfogatú többadagos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás vagy szubkután alkalmazásra

Intravénás alkalmazáskor a kaszirivimabot és az imdevimabot együtt kell beadni.

Szubkután alkalmazáskor a kaszirivimabot és az imdevimabot egymás után kell beadni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! Tilos az üvegeket felrázni! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa a dobozban

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1601/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille írás alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KASZIRIVIMAB INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE – Többadagos injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml oldatos injekció/infúzió
kaszirivimab
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1332 mg/11,1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Imdevimabbal együtt kell beadni.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

IMDEVIMAB INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE - Többadagos injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml oldatos injekció/infúzió
imdevimab
iv./sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1332 mg/11,1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kaszirivimabbal együtt kell beadni.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Ronapreve 300 mg + 300 mg oldatos injekció/infúzió

kaszirivimab és imdevimab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Ronapreve és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Ronapreve alkalmazása előtt
3. Hogyan alkalmazzák Önnél a Ronapreve-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Ronapreve-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Ronapreve és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Ronapreve?

A Ronapreve hatóanyagként kaszirivimabot és imdevimabot tartalmaz. A kaszirivimab és az imdevimab egy fehérje típus, úgynevezett “monoklonális antitest”.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Ronapreve?

A Ronapreve-t COVID-19-betegségben szenvedő felnőttek és 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülők kezelésére alkalmazzák, akiknél nem szükséges oxigénkezelés a COVID-19-betegség kezelésére, és a kezelőorvos mérlegelése alapján fokozott a kockázata annak, hogy a betegség súlyos fokúvá válik.

A Ronapreve a COVID-19-betegség kezelésére szolgál felnőtteknél és 12. életévüket betöltött, legalább 40 kg testtömegű serdülőknél, akik állapota oxigénkezelést tesz szükségessé a COVID-19-betegség kezeléséhez, és akiknél a COVID-19 elleni antitestek kimutatására végzett vizsgálat eredménye negatív (az antitestek a szervezet védelmi rendszeréhez tartozó fehérjék).

A Ronapreve a COVID-19-betegség megelőzésére szolgál felnőtteknél és 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülőknél.

Hogyan hat a Ronapreve?

A Ronapreve hozzákapcsolódik egy fehérjéhez, az úgynevezett „tüskefehérjéhez”, a koronavírus felszínén. Ezzel meggátolja, hogy a vírus bejusson a sejtekbe és elterjedhessen a sejtek között.

2. Tudnivalók a Ronapreve alkalmazása előtt

Ön nem kaphat Ronapreve-t:

- ha allergiás a kaszirimabra, az imdevimabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Mielőbb beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha ez fennáll Önnél.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Ez a gyógyszer allergiás reakciókat okozhat, vagy az infúzió, illetve injekció beadásához kapcsolódóan jelentkező reakciókat válthat ki. Ezeknek a reakcióknak a jelei a 4. pontban szerepelnek. Tájékoztassa kezelőorvosát azonnal, ha bármi ilyen jelet vagy tünetet észlel.

Gyermekek és serdülők

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert 12 év alatti gyermekeknél vagy 40 kg alatti testtömegű serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Ronapreve

A Ronapreve-kezelés **előtt** tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gyógyszert beadó egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

A Ronapreve-kezelés **után**:

- Mondja el a kezelőorvosnak, az egészségügyi szakembernek vagy a gyógyszerésznek, hogy ezt a gyógyszert kapta a COVID-19-betegség kezelésére vagy megelőzésére.
- Mondja el a kezelőorvosnak, az egészségügyi szakembernek vagy a gyógyszerésznek, hogy ezt a gyógyszert kapta, amikor COVID-19 elleni védőoltást kap.

Terhesség és szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Ön terhes, vagy ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége.

- Ez azért szükséges, mivel nem áll rendelkezésre elegendő információ ahhoz, hogy biztosak legyünk abban, hogy ez a gyógyszer biztonságosan alkalmazható terhesség alatt.
- Ön csak akkor kaphatja ezt a gyógyszert, ha a kezelés lehetséges előnyei meghaladják az anyát és a magzatot érintő lehetséges kockázatokat.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Ön szoptat.

- Ez azért szükséges, mivel jelenleg nem ismert, hogy ez a gyógyszer átjut-e az anyatejbe, vagy hogy milyen hatással lehet a csecsemőre vagy a tejképződésre.
- Kezelőorvosa segít Önnek eldönteni, hogy folytassa-e a szoptatást vagy elkezdje-e ezt a gyógyszeres kezelést.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan alkalmazzák Önnél a Ronapreve-t?

Mennyi gyógyszert kell alkalmazni?

A COVID-19-betegség kezelésére ajánlott adag az Ön megbetegedésének súlyosságától függ.

A COVID-19 kezelésére ajánlott adag 600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab felnőtteknek és a 12. életévüket betöltött serdülőknek, akiknek a testtömege legalább 40 kg és nem igényelnek oxigénkezelést.

A COVID-19-betegség kezelésére ajánlott adag 4000 mg kaszirivimab és 4000 mg imdevimab felnőtteknek és a 12. életévüket betöltött serdülőknek, akiknek a testtömege legalább 40 kg és oxigénkezelést kell kapniuk.

A COVID-19-betegség megelőzésére ajánlott adag 600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab felnőtteknek és a 12. életévüket betöltött serdülőknek, akiknek a testtömege legalább 40 kg.

A COVID-19 folyamatos megelőzésére ajánlott adag felnőtteknél és a 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülőknél kezdő adagként 600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab, az azt követő adagok pedig 300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab négyhetente egyszer adva.

Hogyan kell alkalmazni ezt a gyógyszert?

A kaszirivimabot és az imdevimabot be lehet adni együtt egyszeri infúzió formájában egy vénába, 20-60 perc alatt. Olyan betegeknek, akiknek nincs szükségük oxigénterápiára, ez a gyógyszer injekciók formájában a test különböző területeibe egymás után, a bőr alá fecskendezve is beadható, ha az infúzió adása késleltetné a kezelést. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja eldönteni, hogy mennyi ideig fogják Önt megfigyelni, miután beadták Önnek a gyógyszert. Erre az esetlegesen jelentkező mellékhatások miatt van szükség.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A következő mellékhatásokat jelentették a Ronapreve alkalmazása során.

Infúziót követő reakciók

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Ön az alábbiakban felsorolt allergiás reakciók vagy egyéb reakciók bármely jelét észleli az infúzió beadása alatt vagy azt követően. Előfordulhat, hogy az infúzió sebességét csökkenteni kell, vagy az infúziót meg kell szakítani vagy le kell állítani, és a tünetek kezelésére más gyógyszerekre is szüksége lehet. Az allergiás reakció vagy az infúzióval kapcsolatos reakció jelei vagy tünetei a következők lehetnek:

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- hányinger
- hidegrázás
- szédülés
- kipirulás
- viszketés
- rendellenesen szapora légzés
- bőrkiütés

Ritka: 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- súlyos allergiás reakció (anafilaxia)
- allergiás reakciók
- viszkető bőrkiütés

Egyéb jelentett mellékhatások (a gyakoriság nem ismert):

- ájulás, melyet izomgörcs vagy izomrángás kísérhet

A szubkután (bőr alá adott) injekciót követő reakciók

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az injekciót követően az alábbi reakciók bármely jelét észleli.

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- bőrpír, véraláfutás, duzzanat, fájdalom vagy viszkető bőrkiütés az injekció beadásának helyén.

Nem gyakori: 100-ből legfeljebb 1 beteget érinthet.

- szédülés
- duzzadt nyirokcsomók az injekció beadási helyének közelében

Ritka: 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- viszketés

Egyéb jelentett mellékhatások (a gyakoriság nem ismert):

- ájulás, melyet izomgörcs vagy izomrángás kísérhet

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Ronapreve-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén az EXP jelzés után feltüntetett lejáratási idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejáratási idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A Ronapreve-t egészségügyi szakemberek fogják tárolni kórházban vagy klinikán az alábbi körülmények között:

- **Felhasználás előtt**, a felbontatlan, koncentrált Ronapreve oldatot hűtőben szükséges tárolni a felhasználás napjáig. Hígítás előtt hagyni kell, hogy szobahőmérsékletre melegedjen a koncentrált oldat.
- **A hígítás után** a Ronapreve-t azonnal fel kell használni. Szükség esetén a hígított oldatot tartalmazó zsákok 2 °C és 8 °C között legfeljebb 72 órán át, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on pedig legfeljebb 20 órán át tárolhatók. Hűtőszekrényben való tárolást követően hagyni kell, hogy az infúziós oldat kb. 30 perc alatt szobahőmérsékletre melegedjen beadás előtt.

- Az elkészített fecskendőket azonnal fel kell használni. Szükség esetén az elkészített fecskendők 2 °C és 8 °C között legfeljebb 72 órán át, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on pedig 24 órán át tárolhatók. Ha a fecskendőt hűtőben tárolták, a beadás előtt hagyni kell, hogy kb. 10-15 perc alatt szobahőmérsékletűre melegedjen.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldatban látható részecskék vannak, vagy az oldat elszíneződött.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Ronapreve?

- A készítmény hatóanyagai a kaszirivimab és az imdevimab. Minden egyszer használatos 6 ml-es injekciós üveg 300 mg kaszirivimabot vagy 300 mg imdevimabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők az L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, szacharóz és injekcióhoz való víz.

Milyen a Ronapreve külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Ronapreve egy oldat, ami injekcióként vagy infúzióként adható be. Tiszta vagy enyhén opálos és színtelen vagy halványsárga oldat, ami 2 darab, mindkét hatóanyagból egy-egy injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak.

További információkért olvassa el az Alkalmazási előírást.

Utasítások egészségügyi szakemberek számára

Ronapreve 300 mg + 300 mg oldatos injekció/infúzió

A kaszirivimabot és az imdevimabot együttesen kell alkalmazni intravénás infúzióként (hígítás után) vagy egymást követően szubkután injekcióként

Kaszirivimab:

Egy egyszer használatos injekciós üveg 300 mg kaszirivimabot tartalmaz 2,5 ml-enként (120 mg/ml), tiszta vagy enyhén opálos és színtelen vagy halványsárga oldatban.

Imdevimab:

Egy egyszer használatos injekciós üveg 300 mg imdevimabot tartalmaz 2,5 ml-enként (120 mg/ml), tiszta vagy enyhén opálos és színtelen vagy halványsárga oldatban.

A kezelés és a megelőzés összefoglalása

A Ronapreve javallott:

- a COVID-19 kezelésére olyan felnőtteknél, illetve a 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülőknél, akiknél nincs szükség kiegészítő oxigénkezelésre, és akiknél fokozott a kockázata annak, hogy a COVID-19 súlyos fokúvá válik.
- a COVID-19 kezelésére olyan felnőtteknél, illetve a 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülőknél, akik kiegészítő oxigénkezelést kapnak és SARS-CoV-2-antitest teszteredményük negatív.
- a COVID-19 megelőzésére felnőtteknél, illetve a 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülőknél.

A klinikai javalattól függően az ajánlott dózis:

- 600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab vagy
- 4000 mg kaszirivimab és 4000 mg imdevimab vagy
- 300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab.

Az intravénás infúzió beadásának előkészítése

A Ronapreve koncentrált oldatot 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldattal kell hígítani az infúzióhoz aseptikus körülmények között. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

1. Vegye ki a kaszirivimab és imdevimab injekciós üvegeket a hűtőszekrényből, és az előkészítés előtt hagyja, hogy körülbelül 20 perc alatt elérjék a szobahőmérsékletet. Az injekciós üvegeket ne tegye ki közvetlen hő hatásának. Ne rázza fel az injekciós üvegeket.
2. Vizsgálja meg szemrevételezéssel a kaszirivimabot és imdevimabot tartalmazó injekciós üvegeket a beadás előtt, hogy nem tartalmaznak-e szilárd részecskéket vagy nem színeződtek-e el. Ha ezek bármelyikét észleli, az injekciós üveget meg kell semmisíteni és ki kell cserélni egy másik injekciós üvegre.
 - Mindegyik injekciós üvegben található oldatnak tisztának vagy enyhén opálosnak, színtelennek vagy halványsárgának kell lennie.

3. Vegyen elő egy 50 ml, 100 ml, 150 ml vagy 250 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó (polivinil-klorid [PVC] vagy poliolefin [PO]) előretöltött intravénás infúziós zsákokat.
4. Egy steril fecskendővel és tűvel vegye ki a megfelelő térfogatú kaszirivimabot és imdevimabot az egyes injekciós üvegekből és fecskendezze be azt egy előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó infúziós zsákba (lásd 1. és 2. táblázat).
5. Óvatosan keverje össze az infúziós zsák tartalmát a zsák fel-le fordításával. Felrázni tilos!
6. A készítmény tartósítószermentes, ezért a hígított infúziós oldatot azonnal be kell adni.
 - Ha az azonnali beadás nem lehetséges, a hígított kaszirivimab és imdevimab infúziós oldat 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten legfeljebb 72 óráig, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on pedig legfeljebb 20 óráig tárolható. Hűtőszekrényben való tárolás esetén a beadás előtt hagyja, hogy az infúziós oldat körülbelül 30 perc alatt elérje a szobahőmérsékletet.

1. táblázat: Ajánlott hígítási és intravénás infúziós beadásra vonatkozó utasítások 600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab vagy 300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab adaghoz

Javallat	Előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó infúziós zsák mérete	Ronapreve dózis	Teljes térfogat 1 adaghoz	Az a térfogat, amelyet együttes alkalmazáskor az egyes injekciós üvegekből ki kell venni és egy előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó 50-250 ml-es infúziós zsákba be kell fecskendezni	Minimális infúziós idő
Kezelés (kiegészítő oxigénkezelésre nem szoruló betegek), expozíció utáni profilaxis (egyszeri dózis), expozíció előtti profilaxis (kezdő dózis)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml két darab 300 mg kaszirivimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegből 2,5 ml két darab 300 mg imdevimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegből	20 perc
	250 ml				30 perc
Expozíció előtti profilaxis (ismételt adagolás)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml egy darab 300 mg kaszirivimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegből 2,5 ml egy darab 300 mg imdevimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegből	20 perc
	250 ml				30 perc

2. táblázat: Ajánlott hígítási és intravénás infúziós beadásra vonatkozó utasítások 4000 mg kaszirivimab és 4000 mg imdevimab adaghoz

Javallat	Előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó infúziós zsák mérete	Ronapreve dózis	Teljes térfogat 1 adaghoz	Az a térfogat, amelyet együttes alkalmazáskor az egyszer használatos injekciós üvegekből ki kell venni és egy előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó 50-250 ml-es infúziós zsákba be kell fecskendezni	Minimális infúziós idő
Kezelés (betegek, akiknél kiegészítő oxigénkezelésre van szükség)	250 ml *	4000 mg kaszirivimab és 4000 mg imdevimab	66,6 ml	Összesen 33,3 ml a 300 mg kaszirivimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegekből Összesen 33,3 ml a 300 mg imdevimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegekből	60 perc

*A kaszirivimab és imdevimab hozzáadása előtt szívjon fel 66,6 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot az infúziós zsákból, majd semmisítse meg.

Alkalmazás intravénás infúzióként

A Ronapreve infúziós oldatot szakképzett egészségügyi személyzetnek kell beadnia aseptikus körülmények között.

Gyűjtse össze az infúzióhoz ajánlott eszközöket:

- Polivinil-klorid (PVC), polietilénnel (PE) bélelt PVC vagy poliuretán (PU) infúziós szerelék;
- Beépített (in-line) vagy toldalékként csatlakoztatott, 0,2–5 µm pórusátmérőjű poliéter-szulfon, poliszulfon vagy poliamid szűrő intravénás beadáshoz.
- Csatlakoztassa az infúziós szereléket az intravénás zsákhoz.
- Töltse fel és légtelenítse az infúziós szereléket.
- Adja be a zsákban található infúziós oldat teljes mennyiségét pumpa használatával vagy gravitációs elven egy olyan intravénás szereléken keresztül, amely steril, in-line vagy toldalékként csatlakoztatott 0,2–5 µm pórusátmérőjű poliéter-szulfon, poliszulfon vagy poliamid intravénás beadáshoz való szűrőt tartalmaz.
- Az infúziót 20–60 percen keresztül kell beadni. Az infúzió sebességét lehet lassítani, megszakítani vagy leállítani, ha a betegnél az infúziós reakciók bármely jele kialakul vagy más mellékhatás megjelenik.
- Az elkészített infúziós oldatot nem szabad más gyógyszerekkel egyidejűleg beadni. A kaszirivimab és az imdevimab injekció kompatibilitása intravénás oldatokkal és más gyógyszerekkel, a 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatot vagy az 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot kivéve, nem ismert.
- Az infúzió befejezése után öblítse át a csövet 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldattal vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldattal, hogy biztosítsa a szükséges adag beadását.

A subcutan injekció előkészítése

Vegye ki a kaszirivimab és imdevimab injekciós üvegeket a hűtőszekrényből, és az előkészítés előtt hagyja, hogy körülbelül 20 perc alatt elérjék a szobahőmérsékletet.

Az injekciós üvegeket ne tegye ki közvetlen hő hatásának.

Ne rázza fel az injekciós üvegeket.

Vizsgálja meg szemrevételezéssel a kaszirivimabot és imdevimabot tartalmazó injekciós üvegeket a beadás előtt, hogy nem tartalmaznak-e szilárd részecskéket vagy nem színeződtek-e el. Ha ezek bármelyikét észleli, az injekciós üveget meg kell semmisíteni és ki kell cserélni egy másik injekciós üvegre. Mindegyik injekciós üvegben található oldatnak tisztának vagy enyhén opálosnak, színtelennek vagy halványárgának kell lennie.

1. A Ronapreve előkészítéséhez készítsen elő megfelelő számú fecskendőt (lásd 3. táblázat). Vegyen elő 3 ml-es vagy 5 ml-es, luer csatlakozóval ellátott polipropilén fecskendőket és 21G-s transzfertűket.
2. Egy steril fecskendővel és tűvel vegye ki a megfelelő térfogatú kaszirivimabot és imdevimabot az egyes injekciós üvegekből az egyes fecskendőkbe (lásd 3. táblázat), így az 1200 mg-os kombinált összetétel esetén összesen 4 fecskendő, a 600 mg-os kombinált összetétel esetén összesen 2 fecskendő lesz. A megmaradt készítmény az utasítás szerint tárolandó.
3. Cserélje ki a 21G-s transzfertűt egy szubkután injekció beadásához való 25G-s vagy 27G-s tűre.
4. Ez a készítmény tartósítószermentes, ezért az elkészített fecskendők tartalmát azonnal be kell adni. Ha az azonnali beadás nem lehetséges, az előkészített kaszirivimab és imdevimab fecskendők 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten legfeljebb 72 óráig, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on pedig legfeljebb 24 óráig tárolhatók. Hűtőszekrényben való tárolás esetén a beadás előtt hagyja, hogy a fecskendők körülbelül 10–15 perc alatt elérjék a szobahőmérsékletet.

3. táblázat: A 600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab vagy 300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab előkészítése a subcutan injekcióhoz

Javallat	Ronapreve dózis	Teljes térfogat 1 adaghoz	Az a térfogat, amelyet az egyes injekciós üvegekből ki kell venni 4 fecskendő elkészítéséhez
Kezelés (kiegészítő oxigénkezelésre nem szoruló betegek), expozíció utáni profilaxis (egyszeri dózis), expozíció előtti profilaxis kezdő dózis)	600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml két darab 300 mg kaszirivimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegből 2,5 ml két darab 300 mg imdevimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegből
Javallat	Ronapreve dózis	Teljes térfogat 1 adaghoz	Az a térfogat, amelyet az egyes injekciós üvegekből ki kell venni 2 fecskendő elkészítéséhez
Expozíció előtti profilaxis (ismételt adagolás)	300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml egy darab 300 mg kaszirivimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegből 2,5 ml egy darab 300 mg imdevimabot tartalmazó egyszer használatos injekciós üvegből

Subcutan injekció formájában történő beadás

- A Ronapreve 1 200 mg-os adagjának (600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab) beadásához fogja a 4 fecskendőt (lásd 3. táblázat) és készüljön elő a subcutan injekció beadásához.
- A Ronapreve 600 mg-os adagjának (300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab) beadásához fogja a 2 fecskendőt (lásd 3. táblázat) és készüljön elő a subcutan injekció beadásához.
- A beadásra kerülő térfogat nagysága miatt a subcutan injekciókat egymás után, más-más testtájra kell beadni (a comb felső részébe, a felkar külső felébe vagy a hasba, elkerülve a köldök körüli 5 cm-es sugarú kört és a deréktáját).

Figyelje meg és jelentse a mellékhatásokat

- Tartsa megfigyelés alatt a beteget az infúzió vagy injekció beadása alatt és az után az érvényes orvosi gyakorlat szerint az esetleges mellékhatások miatt. Az infúzió sebessége lassítható vagy adagolása megszakítható ha a betegnél az infúziós reakciók bármely jele kialakul vagy nemkívánatos hatások jelentkeznek. Ha klinikailag jelentős túlérzékenységi reakció vagy anafilaxia jelei és tünetei jelentkeznek, azonnal állítsa le az infúziót, és kezdjen megfelelő gyógyszeres és/vagy támogató kezelést.
- Jelentse a feltételezett mellékhatásokat a nemzeti hatóságoknak az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

Tárolás

- **Felhasználás előtt** a kaszirivimab és imdevimab injekciós üvegeket tárolja hűtőben (2°C–8°C) a felhasználás napjáig. A dobozon és az üveg címkén az EXP jelzés után feltüntetett lejáratí idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
- A kaszirivimab és az imdevimab koncentrátumok tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga oldatok.
- **Hígítás előtt** engedje, hogy a kaszirivimab és az imdevimab injekciós üvegek szobahőmérsékletűre (legfeljebb 25°C-ra) melegedjenek.
- **A 6 ml-es injekciós üveg első átszúrása után** a gyógyszert azonnal fel kell használni, a megmaradt készítményt meg kell semmisíteni.
- **Hígítás után** a Ronapreve-t azonnal fel kell használni. Szükség esetén a hígított oldat zsákjai szobahőmérsékleten (25°C-ig) legfeljebb 20 órán át, 2°C és 8°C között legfeljebb 72 órán át tárolhatók. Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem azonnal használják fel, a felhasználás előtti tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége, és általában nem lehet hosszabb 24 óránál 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között történt.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml oldatos injekció/infúzió

kaszirivimab és imdevimab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Ronapreve és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Ronapreve alkalmazása előtt
3. Hogyan alkalmazzák Önnél a Ronapreve-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Ronapreve-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Ronapreve és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Ronapreve?

A Ronapreve hatóanyagként kaszirivimabot és imdevimabot tartalmaz. A kaszirivimab és az imdevimab egy fehérje típus, úgynevezett “monoklonális antitest”.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Ronapreve?

A Ronapreve-t COVID-19-betegségben szenvedő felnőttek és 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülők kezelésére alkalmazzák, akiknél nem szükséges oxigénkezelés a COVID-19-betegség kezelésére, és a kezelőorvos mérlegelése alapján fokozott a kockázata annak, hogy a betegség súlyos fokúvá válik.

A Ronapreve a COVID-19-betegség kezelésére szolgál felnőtteknél és 12. életévüket betöltött, legalább 40 kg testtömegű serdülőknél, akik állapota oxigénkezelést tesz szükségessé a COVID-19-betegség kezeléséhez, és akiknél a COVID-19 elleni antitestek kimutatására végzett vizsgálat eredménye negatív (az antitestek a szervezet védelmi rendszeréhez tartozó fehérjék).

A Ronapreve a COVID-19-betegség megelőzésére szolgál felnőtteknél és 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülőknél.

Hogyan hat a Ronapreve?

A Ronapreve hozzákapcsolódik egy fehérjéhez, az úgynevezett „tüskefehérjéhez” a koronavírus felszínén. Ezzel meggátolja, hogy a vírus bejusson a sejtekbe és elterjedhessen a sejtek között.

2. Tudnivalók a Ronapreve alkalmazása előtt

Ön nem kaphat Ronapreve-t:

- ha allergiás a kaszirimabra, az imdevimabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Mielőbb beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha ez fennáll Önnél.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Ez a gyógyszer allergiás reakciókat okozhat, vagy az infúzió, illetve injekció beadásához kapcsolódóan jelentkező reakciókat válthat ki. Ezeknek a reakcióknak a jelei a 4. pontban szerepelnek. Tájékoztassa kezelőorvosát azonnal, ha bármi ilyen jelet vagy tünetet észlel.

Gyermekek és serdülők

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert 12 év alatti gyermekeknél vagy 40 kg alatti testtömegű serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Ronapreve

A Ronapreve-kezelés **előtt** tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gyógyszert beadó egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

A Ronapreve-kezelés **után**:

- Mondja el a kezelőorvosnak, az egészségügyi szakembernek vagy a gyógyszerésznek, hogy ezt a gyógyszert kapta a COVID-19-betegség kezelésére vagy megelőzésére.
- Mondja el a kezelőorvosnak, az egészségügyi szakembernek vagy a gyógyszerésznek, hogy ezt a gyógyszert kapta, amikor COVID-19 elleni védőoltást kap.

Terhesség és szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Ön terhes, vagy ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége.

- Ez azért szükséges, mivel nem áll rendelkezésre elegendő információ ahhoz, hogy biztosak legyünk abban, hogy ez a gyógyszer biztonságosan alkalmazható terhesség alatt.
- Ön csak akkor kaphatja ezt a gyógyszert, ha a kezelés lehetséges előnyei meghaladják az anyát és a magzatot érintő lehetséges kockázatokat.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Ön szoptat.

- Ez azért szükséges, mivel jelenleg nem ismert, hogy ez a gyógyszer átjut-e az anyatejbe, vagy hogy milyen hatással lehet a csecsemőre vagy a tejképződésre.
- Kezelőorvosa segít Önnek eldönteni, hogy folytassa-e a szoptatást vagy elkezdje-e ezt a gyógyszeres kezelést.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan alkalmazzák Önnél a Ronapreve-t?

Mennyi gyógyszert kell alkalmazni?

A COVID-19-betegség kezelésére ajánlott adag az Ön megbetegedésének súlyosságától függ.

A COVID-19 kezelésére ajánlott adag 600 mg kaszirimab és 600 mg imdevimab felnőtteknek és a 12. életévüket betöltött serdülőknek, akiknek a testtömege legalább 40 kg és nem igényelnek oxigénkezelést.

A COVID-19-betegség kezelésére ajánlott adag 4000 mg kaszirimab és 4000 mg imdevimab felnőtteknek és a 12. életévüket betöltött serdülőknek, akiknek a testtömege legalább 40 kg és oxigénkezelést kell kapniuk.

A COVID-19-betegség megelőzésére ajánlott adag 600 mg kaszirimab és 600 mg imdevimab felnőtteknek és a 12. életévüket betöltött serdülőknek, akiknek a testtömege legalább 40 kg.

A COVID-19 folyamatos megelőzésére ajánlott adag felnőtteknél és a 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülőknél kezdő adagként 600 mg kaszirimab és 600 mg imdevimab, az azt követő adagok pedig 300 mg kaszirimab és 300 mg imdevimab négyhetente egyszer adva.

Hogyan kell alkalmazni ezt a gyógyszert?

A kaszirimabot és az imdevimabot be lehet adni együtt egyszeri infúzió formájában egy vénába, 20-60 perc alatt. Olyan betegeknek, akiknek nincs szükségük oxigénkezelésre, ez a gyógyszer injekciók formájában a test különböző területeibe egymás után, a bőr alá fecskendezve is beadható, ha az infúzió adása késleltetné a kezelést. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja eldönteni, hogy mennyi ideig fogják Önt megfigyelni, miután beadták Önnek a gyógyszert. Erre az esetlegesen jelentkező mellékhatások miatt van szükség.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A következő mellékhatásokat jelentették a Ronapreve alkalmazása során.

Infúziót követő reakciók

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Ön az alábbiakban felsorolt allergiás reakciók vagy egyéb reakciók bármely jelét észleli az infúzió beadása alatt vagy azt követően. Előfordulhat, hogy az infúzió sebességét csökkenteni kell, vagy az infúziót meg kell szakítani vagy le kell állítani, és a tünetek kezelésére más gyógyszerekre is szüksége lehet. Az allergiás reakció vagy az infúzióval kapcsolatos reakció jelei vagy tünetei a következők lehetnek:

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- hányinger
- hidegrázás
- szédülés
- kipirulás
- viszketés
- rendellenesen szapora légzés
- bőrkiütés

Ritka: 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- súlyos allergiás reakció (anafilaxia)
- allergiás reakciók
- viszkető bőrkiütés

Egyéb jelentett mellékhatások (a gyakoriság nem ismert):

- ájulás, melyet izomgörcs vagy izomrángás kísérhet

A szubkután (bőr alá adott) injekciót követő reakciók

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az injekciót követően az alábbi reakciók bármely jelét észleli.

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- bőrpír, véraláfutás, duzzanat, fájdalom vagy viszkető bőrkiütés az injekció beadásának helyén.

Nem gyakori: 100-ből legfeljebb 1 beteget érinthet.

- szédülés
- duzzadt nyirokcsomók az injekció beadási helyének közelében

Ritka: 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- viszketés

Egyéb jelentett mellékhatások (a gyakoriság nem ismert):

- ájulás, melyet izomgörcs vagy izomrángás kísérhet

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Ronapreve-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén az EXP jelzés után feltüntetett lejáratási idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejáratási idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A Ronapreve-t egészségügyi szakemberek fogják tárolni kórházban vagy klinikán az alábbi körülmények között:

- **Felhasználás előtt**, a felbontatlan koncentrált Ronapreve oldatot hűtőben szükséges tárolni a felhasználás napjáig. Hígítás előtt hagyni kell, hogy szobahőmérsékletűre melegedjen a koncentrált oldat.
- **A hígítás után** a Ronapreve-t azonnal fel kell használni. Szükség esetén a hígított oldatot tartalmazó zsákok 2 °C és 8 °C között legfeljebb 72 órán át, szobahőmérsékleten legfeljebb 25 °C-on pedig legfeljebb 20 órán át tárolhatók. Hűtőszekrényben való tárolást követően hagyni kell, hogy az infúziós oldat kb. 30 perc alatt szobahőmérsékletűre melegedjen beadás előtt.

- Az elkészített fecskendőket azonnal fel kell használni. Szükség esetén az elkészített fecskendők 2 °C és 8 °C között legfeljebb 72 órán át, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on pedig 24 órán át tárolhatók. Ha a fecskendőt hűtőben tárolták, a beadás előtt hagyni kell, hogy kb. 10-15 perc alatt szobahőmérsékletűre melegedjen.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldatban látható részecskék vannak, vagy az oldat elszíneződött.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Ronapreve?

- A készítmény hatóanyagai a kaszirivimab és az imdevimab. Minden többadagos 20 ml-es injekciós üveg 1332 mg kaszirivimabot vagy 1332 mg imdevimabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők az L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, szacharóz és injekcióhoz való víz.

Milyen a Ronapreve külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Ronapreve egy oldat, ami injekcióként vagy infúzióként adható be. Tiszta vagy enyhén opálos és színtelen vagy halványsárga oldat, ami 2 darab, mindkét hatóanyagból egy-egy injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak.

További információkért olvassa el az Alkalmazási előírást.

Utasítások egészségügyi szakemberek számára

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml oldatos injekció/infúzió

A kaszirimabot és az imdevimabot együttesen kell alkalmazni intravénás infúzióként (hígítás után) vagy egymást követően szubkután injekcióként

Kaszirimabot:

Egy többadagos injekciós üveg 1332 mg kaszirimabot tartalmaz 11,1 ml-enként (120 mg/ml), tiszta vagy enyhén opálos és színtelen vagy halványsárga oldatban.

Imdevimabot:

Egy többadagos injekciós üveg 1332 mg imdevimabot tartalmaz 11,1 ml-enként (120 mg/ml), tiszta vagy enyhén opálos és színtelen vagy halványsárga oldatban.

A kezelés és a megelőzés összefoglalása

A Ronapreve javallott:

- a COVID-19 kezelésére olyan felnőtteknél, illetve a 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülőknél, akiknél nincs szükség kiegészítő oxigénkezelésre, és akiknél fokozott a kockázata annak, hogy a COVID-19 súlyos fokúvá válik.
- a COVID-19 kezelésére olyan felnőtteknél, illetve a 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülőknél, akik kiegészítő oxigénkezelést kapnak és SARS-CoV-2-antitest teszt eredményük negatív.
- a COVID-19 megelőzésére felnőtteknél, illetve a 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű serdülőknél.

A klinikai javallattól függően az ajánlott dózis:

- 600 mg kaszirimab és 600 mg imdevimab vagy
- 4000 mg kaszirimab és 4000 mg imdevimab vagy
- 300 mg kaszirimab és 300 mg imdevimab.

Az intravénás infúzió beadásának előkészítése

A Ronapreve koncentrált oldatot 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldattal kell hígítani az infúzióhoz aseptikus körülmények között. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

1. Vegye ki a kaszirimab és imdevimab injekciós üvegeket a hűtőszekrényből, és az előkészítés előtt hagyja, hogy körülbelül 20 perc alatt elérjék a szobahőmérsékletet. Az injekciós üvegeket ne tegye ki közvetlen hő hatásának. Ne rázza fel az injekciós üvegeket.
2. Vizsgálja meg szemrevételezéssel a kaszirimabot és imdevimabot tartalmazó injekciós üvegeket a beadás előtt, hogy nem tartalmaznak-e szilárd részecskéket vagy nem színeződtek-e el. Ha ezek bármelyikét észleli, az injekciós üveget meg kell semmisíteni és ki kell cserélni egy másik injekciós üvegre.
 - Mindegyik injekciós üvegben található oldatnak tisztának vagy enyhén opálosnak, színtelennek vagy halványsárgának kell lennie.
3. Vegyen elő egy 50 ml, 100 ml, 150 ml vagy 250 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó (polivinil-klorid [PVC] vagy poliolefin ([PO]) előretöltött intravénás infúziós zsákot.

4. Egy steril fecskendővel és tűvel vegye ki a megfelelő térfogatú kaszirivimabot és imdevimabot az egyes injekciós üvegekből és fecskendezze be azt egy előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó infúziós zsákba (lásd 1 és 2. táblázat).
5. Óvatosan keverje össze az infúziós zsák tartalmát a zsák fel-le fordításával. Felrázni tilos!
6. A készítmény tartósítószermentes, ezért a hígított infúziós oldatot azonnal be kell adni.
 - Ha az azonnali beadás nem lehetséges, a hígított kaszirivimab és imdevimab infúziós oldat 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten legfeljebb 72 óráig, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on pedig legfeljebb 20 óráig tárolható. Hűtőszekrényben való tárolás esetén a beadás előtt hagyja, hogy az infúziós oldat körülbelül 30 perc alatt elérje a szobahőmérsékletet.

1. táblázat: Ajánlott hígítási és intravénás infúziós beadásra vonatkozó utasítások 600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab vagy 300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab adaghoz

Javallat	Előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó infúziós zsák mérete	Ronapreve dózis	Teljes térfogat 1 adaghoz	Az a térfogat, amelyet együttes alkalmazáskor az egyes injekciós üvegekből ki kell venni és egy előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó 50-250 ml-es infúziós zsákba be kell fecskendezni	Minimális infúziós idő
Kezelés (kiegészítő oxigénkezelésre nem szoruló betegek), expozíció utáni profilaxis (egyszeri dózis), expozíció előtti profilaxis (kezdő dózis)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab	10 ml	5 ml egy darab 1332 mg kaszirivimabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből 5 ml egy darab 1332 mg imdevimabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből	20 perc
	250 ml				30 perc
Expozíció előtti profilaxis (ismételt adagolás)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml egy darab 1332 mg kaszirivimabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből 2,5 ml egy darab 1332 mg imdevimabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből	20 perc
	250 ml				30 perc

2. táblázat: Ajánlott hígítási és intravénás infúziós beadásra vonatkozó utasítások 4000 mg kaszirivimab és 4000 mg imdevimab adaghoz

Javallat	Előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó infúziós zsák mérete	Ronapreve dózis	Teljes térfogat 1 adaghoz	Az a térfogat, amelyet együttes alkalmazáskor az egyszer használatos injekciós üvegekből ki kell venni és egy előretöltött, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot tartalmazó 50-250 ml-es infúziós zsákba be kell fecskendezni	Minimális infúziós idő
Kezelés (betegek, akiknél kiegészítő oxigénkezelésre van szükség)	250 ml *	4000 mg kaszirivimab és 4000 mg imdevimab	66,6 ml	11,1 ml három darab 1332 mg kaszirivimabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből 11,1 ml három darab 1332 mg imdevimabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből	60 perc

*A kaszirivimab és imdevimab hozzáadása előtt szívjon fel 66,6 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot az infúziós zsákból, majd semmisítse meg.

Alkalmazás intravénás infúzióként

A Ronapreve infúziós oldatot szakképzett egészségügyi személyzetnek kell beadnia aseptikus körülmények között.

- Gyűjtse össze az infúzióhoz ajánlott eszközöket:
 - Polivinil-klorid (PVC), polietilénnel (PE) bélelt PVC vagy poliuretán (PU) infúziós szerelék
 - Beépített (in-line) vagy toldalékként csatlakoztatott, 0,2–5 µm pórusátmérőjű poliéter-szulfon, poliszulfon vagy poliamid szűrő intravénás beadáshoz.
- Csatlakoztassa az infúziós szereléket az intravénás zsákhoz.
- Töltse fel és légtelenítse az infúziós szereléket.
- Adja be a zsákban található infúziós oldat teljes mennyiségét pumpa használatával vagy gravitációs elven egy olyan intravénás szereléken keresztül, amely steril, in-line vagy toldalékként csatlakoztatott 0,2–5 µm pórusátmérőjű poliéter-szulfon, poliszulfon vagy poliamid intravénás beadáshoz való szűrőt tartalmaz.
- Az infúziót 20 – 60 percen keresztül kell beadni. Az infúzió sebességét lehet lassítani, megszakítani vagy leállítani, ha a betegnél az infúziós reakciók bármely jele kialakul vagy más mellékhatás megjelenik.
- Az elkészített infúziós oldatot nem szabad más gyógyszerekkel egyidejűleg beadni. A kaszirivimab és az imdevimab injekció kompatibilitása intravénás oldatokkal és más gyógyszerekkel, a 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatot vagy az 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatot kivéve, nem ismert.
- Az infúzió befejezése után öblítse át a csövet 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldattal vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldattal, hogy biztosítsa a szükséges adag beadását.

A subcutan injekció előkészítése

Vegye ki a kaszirivimab és imdevimab injekciós üvegeket a hűtőszekrényből, és az előkészítés előtt hagyja, hogy körülbelül 20 perc alatt elérjék a szobahőmérsékletet.

Az injekciós üvegeket ne tegye ki közvetlen hő hatásának.

Ne rázza fel az injekciós üvegeket.

Vizsgálja meg szemrevételezéssel a kaszirivimabot és imdevimabot tartalmazó injekciós üvegeket a beadás előtt, hogy nem tartalmaznak-e szilárd részecskéket vagy nem színeződtek-e el. Ha ezek bármelyikét észleli, az injekciós üveget meg kell semmisíteni és ki kell cserélni egy másik injekciós üvegre. Mindegyik injekciós üvegben található oldatnak tisztának vagy enyhén opálosnak, színtelennek vagy halványsárgának kell lennie.

1. A Ronapreve előkészítéséhez készítsen elő megfelelő számú fecskendőt (lásd 3. táblázat). Vegyen elő 3 ml-es vagy 5 ml-es, luer csatlakozóval ellátott polipropilén fecskendőket és 21G-s transzfertűket.
2. Egy steril fecskendővel és tűvel vegye ki a megfelelő térfogatú kaszirivimabot és imdevimabot az egyes injekciós üvegekből az egyes fecskendőkbe (lásd 3. táblázat), így az 1200 mg-os kombinált összetétel esetén összesen 4 fecskendő, a 600 mg-os kombinált összetétel esetén összesen 2 fecskendő lesz. A megmaradt készítmény az utasítás szerint tárolandó.
3. Cserélje ki a 21G-s transzfertűt egy subcutan injekció beadásához való 25G-s vagy 27G-s tűre.
4. Ez a készítmény tartósítószermentes, ezért az elkészített fecskendők tartalmát azonnal be kell adni. Ha az azonnali beadás nem lehetséges, az előkészített kaszirivimab és imdevimab fecskendők 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten legfeljebb 72 óráig, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on pedig legfeljebb 24 óráig tárolhatók. Hűtőszekrényben való tárolás esetén a beadás előtt hagyja, hogy a fecskendők körülbelül 10–15 perc alatt elérjék a szobahőmérsékletet.

3. táblázat: A 600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab vagy 300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab előkészítése a subcutan injekcióhoz

Javallat	Ronapreve dózis	Teljes térfogat 1 adaghoz	Az a térfogat, amelyet az egyes injekciós üvegekből ki kell venni 4 fecskendő elkészítéséhez
Kezelés (kiegészítő oxigénkezelésre nem szoruló betegek), expozíció utáni profilaxis (egyszeri dózis), expozíció előtti profilaxis (kezdő dózis)	600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml (2×) egy darab 1332 mg kaszirivimabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből 2,5 ml (2×) egy darab 1332 mg imdevimabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből
Javallat	Ronapreve dózis	Teljes térfogat 1 adaghoz	Az a térfogat, amelyet az egyes injekciós üvegekből ki kell venni 2 fecskendő elkészítéséhez
Expozíció előtti profilaxis (ismételt adagolás)	300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml egy darab 1332 mg kaszirivimabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből 2,5 ml egy darab 1332 mg imdevimabot tartalmazó többadagos injekciós üvegből

Subcutan injekció formájában történő beadás

- A Ronapreve 1 200 mg-os adagjának (600 mg kaszirivimab és 600 mg imdevimab) beadásához fogja a 4 fecskendőt (lásd 3. táblázat) és készüljön elő a subcutan injekció beadásához.
- A Ronapreve 600 mg-os adagjának (300 mg kaszirivimab és 300 mg imdevimab) beadásához fogja a 2 fecskendőt (lásd 3. táblázat) és készüljön elő a subcutan injekció beadásához.
- A beadásra kerülő térfogat nagysága miatt a subcutan injekciókat egymás után, más-más testtájra kell beadni (a comb felső részébe, a felkar külső felébe vagy a hasba, elkerülve a köldök körüli 5 cm-es sugarú kört és a deréktáját).

Figyelje meg és jelentse a mellékhatásokat

- Tartsa megfigyelés alatt a beteget az infúzió vagy injekció beadása alatt és az után az érvényes orvosi gyakorlat szerint az esetleges mellékhatások miatt. Az infúzió sebessége lassítható vagy adagolása megszakítható ha a betegnél az infúziós reakciók bármely jele kialakul vagy nemkívánatos hatások jelentkeznek. Ha klinikailag jelentős túlérzékenységi reakció vagy anafilaxia jelei és tünetei jelentkeznek, azonnal állítsa le az infúziót, és kezdjen megfelelő gyógyszeres és/vagy támogató kezelést.
- Jelentse a feltételezett mellékhatásokat a nemzeti hatóságoknak az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

Tárolás

- **Felhasználás előtt** a kaszirivimab és imdevimab injekciós üvegeket tárolja hűtőben (2°C–8°C) a felhasználás napjáig. A dobozon és az üveg címkén az EXP jelzés után feltüntetett lejáratási idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
- A kaszirivimab és az imdevimab koncentrátumok tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga oldatok.
- **Hígítás előtt** engedje, hogy a kaszirivimab és az imdevimab injekciós üvegek szobahőmérsékletűre (legfeljebb 25°C-ra) melegedjenek.
- **A 20 ml-es injekciós üveg első átszúrása után:** Ha nem használják fel azonnal, az injekciós üvegben lévő készítmény 16 órán át tárolható szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on, vagy legfeljebb 48 órán át tárolható hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C). Más tárolási időtartamok és körülmények esetén a felhasználás során történő tárolásért a felhasználó felelős.
- **Hígítás után** a Ronapreve-t azonnal fel kell használni. Szükség esetén a hígított oldat zsákjai szobahőmérsékleten (25°C-ig) legfeljebb 20 órán át, 2°C és 8°C között legfeljebb 72 órán át tárolhatók. Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem azonnal használják fel, a felhasználás előtti tárolási idő és feltételek a felhasználó felelőssége, és általában nem lehet hosszabb 24 óránál 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között történt.