

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekcinis ar infuzinis tirpalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kartu supakuoti 300 mg vienadoziai flakonai

Kiekviename kasirivimabo flakone 2,5 ml yra 300 mg kasirivimabo (*casirivimabum*) (120 mg/ml). Kiekviename imdevimabo flakone 2,5 ml yra 300 mg imdevimabo (*imdevimabum*) (120 mg/ml).

Kasirivimabas ir imdevimabas yra du IgG1 rekombinantiniai humanizuoti monokloniniai antikūnai, pagaminti rekombinantinės DNR technologijos būdu kininių žiurkėnukų kiaušidžių ląstelėse.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis ar infuzinis tirpalas.

Skaidrus ar šiek tiek opalnis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas, kurio pH yra 6,0.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Ronapreve skirtas:

- COVID-19 ligai gydyti suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, kuriems nereikia pagalbinio gydymo deguonimi ir kuriems yra padidėjusi rizika būklei blogėti iki sunkios COVID-19 ligos;
- COVID-19 ligai gydyti suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, kuriems skiriamas pagalbinis gydymas deguonimi ir nustatytas neigiamas SARS-CoV-2 antikūnų testo rezultatas;
- COVID-19 ligos profilaktikai suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg.

Skiriant Ronapreve reikia atsižvelgti į informaciją apie Ronapreve aktyvumą prieš viruso problemines atmainas. Žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Vaistinio preparato galima skirti tik užtikrinus sąlygas, kad bus įmanoma gydyti sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, pavyzdžiui, anafilaksiją. Po vaistinio preparato skyrimo asmenų būklę reikia stebėti, laikantis vietinės medicinos praktikos reikalavimų.

## Dozavimas

### Gydymas

Pacientams, kuriems nereikia papildomo gydymo deguonimi, skiriama dozė yra 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo, kurių vienkartinai infuzuojama į veną arba suleidžiama po oda (žr. 1 lentelę ir 3 lentelę). Žr. 4.4 ir 5.1 skyrius. Šiems pacientams kasirivimabo ir imdevimabo reikia pradėti vartoti per 7 paras nuo COVID-19 ligos simptomų pradžios.

Pacientams, kuriems reikia papildomo gydymo deguonimi (įskaitant mažos tėkmės ir didelės tėkmės deguonies terapiją, mechaninę ventiliaciją arba ekstrakorporinę membraninę oksigenaciją (EKMO)), skiriama dozė yra 4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo, kurių vienkartinai infuzuojama į veną (žr. 2 lentelę Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml PCS). Žr. 5.1 skyrių.

### *Profilaktika*

#### Poekspozicinė profilaktika

Suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, skiriama dozė yra 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo, kurių vienkartinai infuzuojama į veną arba suleidžiama po oda (žr. 1 ir 3 lenteles).

Kasirivimabo ir imdevimabo reikia paskirti kaip galima greičiau po kontakto su sergančiuoju COVID-19.

#### Preekspozicinė profilaktika

Pradinė dozė suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, yra 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo, kurių vienkartinai infuzuojama į veną arba suleidžiama po oda (žr. 1 ir 3 lenteles). Kitos dozės, kurios yra po 300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo, gali būti skiriamos kas 4 savaites vienkartinai infuzuojant į veną arba suleidžiant po oda, kol reikalingas profilaktinis gydymas. Neturima duomenų apie kartotinių dozių skyrimą ilgiau kaip 24 savaites (6 dozių vartojimą).

#### *Praleista dozė*

Jei skiriamos kartotinės vaistinio preparato dozės preekspozicinei profilaktikai ir jeigu buvo praleista (laiku nesuleista) Ronapreve dozė, ją reikia suleisti kaip galima greičiau. Vėliau tolesnę vartojimo schemą reikia pakoreguoti, kad būtų išlaikytas tinkamas intervalas tarp dozių skyrimo.

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyviems asmenims*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

Kasirivimabo ir imdevimabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Ronapreve skirtas tik leisti į veną arba po oda.

*Intraveninė infuzija*

Išsamios Ronapreve paruošimo ir suleidimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

**1 lentelė. Rekomenduojamos 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo arba 300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo skiedimo ir intraveninės infuzijos instrukcijos**

Indikacija	9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu užpildyto infuzijos maišelio tūris	Ronapreve dozė	Bendras tūris 1 dozei	Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono ir suleisti į vieną 50-250 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chloridu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu užpildytą infuzinį maišelį (vėlesniam abiejų vaistinių preparatų skyrimui kartu)	Minimalus infuzijos laikas
Gydymas (pacientams, kuriems nereikia papildomo gydymo deguonimi), preekspozicinė profilaktika (vienkartinė dozė), preekspozicinė profilaktika (pradinė dozė)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo	10 ml	po 2,5 ml iš dviejų 300 mg vienadozių kasirivimabo flakonų po 2,5 ml iš dviejų 300 mg vienadozių imdevimabo flakonų	20 minučių
	250 ml				30 minučių
Preekspozicinė profilaktika (kartotinės dozės)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo	5 ml	2,5 ml iš vieno 300 mg vienadozio kasirivimabo flakono 2,5 ml iš vieno 300 mg vienadozio imdevimabo flakono	20 minučių
	250 ml				30 minučių

**2 lentelė. Rekomenduojamos 4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo skiedimo ir intraveninės infuzijos instrukcijos**

Indikacija	9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu užpildyto infuzijos maišelio tūris	Ronapreve dozė	Bendras tūris 1 dozei	Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono ir suleisti į vieną 50-250 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chloridu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu užpildytą infuzinį maišelį (vėlesniam abiejų vaistinių preparatų skyrimui kartu)	Minimalus infuzijos laikas
Gydymas (pacientams, kuriems reikia papildomo gydymo deguonimi)	250 ml*	4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo	66,6 ml	iš viso 33,3 ml kasirivimabo iš 300 mg vienadozių flakonų iš viso 33,3 ml imdevimabo iš 300 mg vienadozių flakonų  <i>Taip pat vadovautis Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml PCS</i>	60 minučių

\* Įtraukti ir išpilti 66,6 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalo iš infuzijos maišelio prieš pridant kasirivimabo ir imdevimabo.

Jeigu pacientui pasireiškia kokių nors su infuzija susijusių reiškinų ar kitų nepageidaujamų reakcijų požymių, galima sumažinti infuzijos greitį arba laikinai ar visam laikui nutraukti vaistinio preparato skyrimą (žr. 4.4 skyrių).

*Injekcija po oda*

Išsamios Ronapreve paruošimo ir suleidimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

Kasirivimabo ir imdevimabo po oda reikia suleisti paeiliui skirtingose kūno vietose (viršutinėje šlaunies srityje, išorinėje žasto srityje arba pilvo srityje, vengiant 5 cm srities aplink bambą ir juosmens linijos).

**3 lentelė. 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo arba 300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo injekcijos po oda paruošimas**

<b>Indikacija</b>	<b>Ronapreve dozė</b>	<b>Bendras tūris 1 dozei</b>	<b>Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono norint paruošti 4 švirkštus</b>
Gydymas (pacientams, kuriems nereikia papildomo gydymo deguonimi), poekspozicinė profilaktika (vienkartinė dozė), preekspozicinė profilaktika (pradinė dozė)	600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo	10 ml	po 2,5 ml iš dviejų 300 mg vienadozių kasirivimabo flakonų po 2,5 ml iš dviejų 300 mg vienadozių imdevimabo flakonų
<b>Indikacija</b>	<b>Ronapreve dozė</b>	<b>Bendras tūris 1 dozei</b>	<b>Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono norint paruošti 2 švirkštus</b>
Preekspozicinė profilaktika (kartotinės dozės)	300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo	5 ml	2,5 ml iš vieno 300 mg vienadozio kasirivimabo flakono 2,5 ml iš vieno 300 mg vienadozio imdevimabo flakono

### 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

#### Poveikis SARS-CoV-2 atmainoms

Priimant sprendimą dėl Ronapreve skyrimo gydymui ar profilaktikai reikia atsižvelgti į turimas žinias apie cirkuliuojančių SARS-CoV-2 virusų ypatybes, įskaitant regioninius ar geografinius skirtumus, bei turimą informaciją apie jautrumo Ronapreve pobūdį. Žr. 5.1 skyrių.

Kai žinomi molekuliniai ar sekoskaitos tyrimų duomenys, į juos reikia atsižvelgti parenkant priešvirusinį gydymą, siekiant atmesti SARS-CoV-2 atmainas, kurios žinomai pasižymi mažesniu jautrumu Ronapreve.

#### COVID-19 gydymas suleidžiant vaistinio preparato po oda

Klinikinių tyrimų metu Ronapreve klinikinis veiksmingumas skiriant jį po oda COVID-19 gydymui nebuvo vertintas (žr. 5.1 skyrių). Suleidus po 600 mg kiekvieno monokloninio antikūno kasirivimabo

ir imdevimabo farmakokinetika per pirmas 48 valandas parodė žemesnes serumo ekspozicijas lyginant su į veną vartojamomis tomis pačiomis dozėmis. Nežinoma, ar pradinės sisteminės ekspozicijos skirtumai sukelia klinikinio veiksmingumo skirtumus. Rekomenduojama, kad suleidimo po oda būdas būtų pasirenkamas tik tuomet, kai neįmanoma vaistinio preparato skirti į veną arba tai gali uždelsti gydymą.

#### Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją

Vartojant kasirivimabo ir imdevimabo buvo nustatyta padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pasireiškia kliniškai reikšmingos padidėjusio jautrumo reakcijos arba anafilaksijos požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nutraukti vaistinio preparato leidimą bei pradėti skirti atitinkamų vaistinių preparatų ir (arba) taikyti pagalbines priemones.

Buvo pastebėta traukulinės sinkopės atvejų, pasireiškusių po vaistinio preparato suleidimo į veną ar po oda (žr. 4.8 skyrių). Traukulinę sinkopę reikia diferencijuoti su priepuoliais ir prirėikus atitinkamai gydyti.

#### Su infuzija susijusios reakcijos

Kasirivimabo ir imdevimabo leidžiant į veną, buvo nustatyta su infuzija susijusių reakcijų (SISR) atvejų.

Klinikinių tyrimų metu pastebėtos SISR daugiausia buvo vidutinio sunkumo ir jų paprastai pasireiškėdavo infuzijos metu arba per 24 valandas po infuzijos. Dažniausiai pasireiškę šių reakcijų požymiai ir simptomai buvo pykinimas, šaltkrėtis, svaigulys (ar sinkopė), išbėrimas, dilgėlinė, niežėjimas, tachipnėja ir veido ir kaklo paraudimas. Tačiau su infuzija susijusios reakcijos gali pasireikšti ir kaip sunkūs ar pavojų gyvybei keliantys reiškiniai bei gali reikšti kitas požymiais ir simptomais.

Jeigu pasireiškia SISR, infuziją galima laikinai nutraukti, sulėtinti jos greitį ar visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Oficialių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta. Kasirivimabas ir imdevimabas yra monokloniniai antikūnai, kurie nėra išskiriami per inkstus bei kurių nemetabolizuoja citochromo P450 fermentai. Todėl nesitikima sąveikos su kartu vartojamais vaistiniais preparatais, kurie išskiriami per inkstus arba kurie yra citochromo P450 fermentų substratai, induktoriai ar inhibitoriai.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Duomenų apie kasirivimabo ir imdevimabo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Tyrimų su gyvūnais, vertinančių toksinų poveikį reprodukcijai, neatlikta. Žinoma, kad žmogaus imunoglobulino G1 (IgG1) klasės antikūnai prasiskverbia per placentos barjerą. Nežinoma, ar galimas kasirivimabo ir imdevimabo prasiskverbimas besivystančiam vaisiui sukelia kokį nors gydomąjį poveikį ar riziką. Kadangi kasirivimabas ir imdevimabas tiesiogiai prisijungia prie SARS-CoV-2 spyglio baltymo bei atsižvelgiant į tai, kad kryžminio audinių reaktyvumo tyrimų metu nebuvo nustatyta kryžminio reaktyvumo su reprodukcinių organų ar vaisių audiniais, neigiamo poveikio besivystančiam vaisiui nesitikima. Ronapreve galima vartoti nėštumo metu tik tuomet, jeigu galima naudoti viršija galimą riziką motinai ir vaisiui, atsižvelgiant į visus susijusius sveikatos būklės veiksnius. Jeigu šio vaistinio preparato vartojimo metu moteris pastoja, ji turi būti informuota, kad iki šiol nežinoma, ar vaistinis preparatas gali sukelti riziką vaisiui.

## Žindymas

Nežinoma, ar kasirivimabo ir imdevimabo išsiskiria į gydytų moterų pieną, tačiau žinoma, kad motinos IgG patenka į pieną pirmąsias dienas po gimimo. Kadangi kasirivimabas ir imdevimabas tiesiogiai prisijungia prie SARS-CoV-2 spyglio baltymo bei atsižvelgiant į tai, kad po antikūnų vartojimo per burną jų nedaug absorbuojama į sisteminę kraujotaką, galima apsvarstyti Ronapreve vartojimo žindymo laikotarpiu galimybę, jei tai kliniškai reikalinga.

## Vaisingumas

Poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Ronapreve gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Iš viso, 8 596 tiriamieji asmenys klinikinių tyrimų metu vartojo kasirivimabo ir imdevimabo (6 173 asmenims vaistinių preparatų buvo leista į veną, o 2 423 – po oda).

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos yra padidėjusio jautrumo reakcijos, kurios apima su infuzija susijusias reakcijas (SISR) ir injekcijos vietos reakcijas (IVR).

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos (NR) 4 lentelėje išvardytos pagal organų sistemų klases ir jų pasireiškimo dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ).



**4 lentelė. Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką nustatytų nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje**

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija
<b>Leidžiant į veną</b>		
Imuninės sistemos sutrikimai	Anafilaksija	Retas
	Padidėjęs jautrumas	Retas
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys* Traukulinė sinkopė	Nedažnas Dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai	Veido ir kaklo paraudimas*	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Tachipnėja*	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas*	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežėjimas*	Nedažnas
	Išbėrimas*	Nedažnas
	Dilgėlinė*	Retas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Šaltkrėtis*	Nedažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusios reakcijos	Nedažnas
<b>Leidžiant po oda</b>		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfadenopatija	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežėjimas <sup>1</sup> *	Retas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Injekcijos vietos reakcijos <sup>1</sup>	Dažnas

<sup>1</sup> IVR apima eritemą, niežėjimą, ekchimozę, edemą, skausmą, jautrumą, dilgėlinę ir traukulinę sinkopę.

\* Kai kuriais atvejais apie SISR ir IVR simptomus buvo pranešta kaip apie atskiras NRV.

### Vaikų populiacija

#### Vartojimas į veną

RECOVERY tyrimo metu 4 paaugliams nuo  $\geq 12$  iki  $< 18$  metų buvo skirtas gydymas kasirivimabu ir imdevimabu. Šioje ribotoje populiacijoje nustatytas saugumo savybių pobūdis buvo panašus į pastebėtąjį pobūdį suaugusiems pacientams.

#### Vartojimas po oda

COV-2069 tyrimo metu 66 paaugliams nuo  $\geq 12$  iki  $< 18$  metų buvo skirtas gydymas kasirivimabu ir imdevimabu. Jiems nustatytas saugumo savybių pobūdis buvo panašus į pastebėtąjį pobūdį suaugusiems pacientams.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu buvo skirtos iki 4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo dozės. Duomenų apie didesnių nei šios dozių vartojimą neturima.

Perdozavus kasirivimabo ir imdevimabo, specifinio priešnuodžio nėra. Perdozavimo atveju gydymas turi apimti bendrąsias palaikomąsias priemones, įskaitant gyvybinių funkcijų ir klinikinės paciento būklės stebėjimą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imuniniai serumai ir imunoglobulinai, antivirusiniai monokloniniai antikūnai, ATC kodas – J06BD07.

#### Veikimo mechanizmas

Kasirivimabas (IgG1 $\kappa$ ) ir imdevimabas (IgG1 $\lambda$ ) yra du rekombinantiniai humanizuoti monokloniniai antikūnai, kurie turi nemodifikuotą Fc sritį. Kasirivimabas ir imdevimabas prisijungia prie skirtingų SARS-CoV-2 spyglio (angl. *spike*) baltymo receptoriaus prisijungimo domeno (angl. *receptor binding domain, RBD*) epitopų. Jie apsaugo nuo RBD prisijungimo prie žmogaus ACE2 receptoriaus ir tokiu būdu apsaugo nuo viruso patekimo į ląsteles.

#### Priešvirusinis poveikis *in vitro*

SARS-CoV-2 viruso neutralizavimo tyrimo *Vero E6* ląstelėse duomenimis, kasirivimabas, imdevimabas bei kasirivimabas ir imdevimabas kartu neutralizuoja SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 atrinktą padermę), o EC<sub>50</sub> rodmenys reikšmės yra atitinkamai 37,4 pM (0,006 µg/ml), 42,1 pM (0,006 µg/ml) ir 31,0 pM (0,005 µg/ml).

#### Virusų atsparumas

Galima rizika, kad gydymas bus neveiksmingas dėl virusų atmainų atsiradimo, kurios yra atsparios kartu skiriamiems kasirivimabui ir imdevimabui.

Neutralizuojantis kasirivimabo, imdevimabo bei kasirivimabo kartu su imdevimabu poveikis buvo ištirtas prieš įvairias S baltymo atmainas, įskaitant žinomas problemines atmainas, *in vitro* tyrimų metu nustatytas atsparias atmainas bei atmainas iš viešai prieinamos SARS-CoV-2 genomo duomenų bazės, gautos iš Visuotinės iniciatyvos dalintis visais gripo viruso duomenimis (angl. *Global Initiative on Sharing All Influenza Data, GISAID*). Neutralizuojantis kasirivimabo ir imdevimabo poveikis prieš problemines atmainas nurodytas 5 lentelėje.

**5 lentelė. Į virusus panašių pseudodalelių, koduojančių visą viruso seką arba svarbiausias SARS-CoV-2 S baltymo mutacijas, susidariusias probleminėse atmainose\*, neutralizavimo duomenys, kai kasirivimabas ir imdevimabas veikė atskirai ar kartu**

Linija su Spyglio baltymo mutacija	Svarbiausios tirtos mutacijos (pakaitos)	Sumažėjęs jautrumas kasirivimabui ir imdevimabui kartu	Sumažėjęs jautrumas vien kasirivimabui	Sumažėjęs jautrumas vien imdevimabui
B.1.1.7 (JK kilmės/ Alfa)	Visas S baltymas <sup>a</sup>	nepakito <sup>e</sup>	nepakito <sup>e</sup>	nepakito <sup>e</sup>
B.1.351 (Pietų Afrikos kilmės/ Beta)	Visas S baltymas <sup>b</sup>	nepakito <sup>e</sup>	45 kartai	nepakito <sup>e</sup>
P.1 (Brazilijos kilmės/ Gama)	Visas S baltymas <sup>c</sup>	nepakito <sup>e</sup>	418 kartų	nepakito <sup>e</sup>
B.1.427/B.1.429 (Kalifornijos kilmės/ Epsilon)	L452R	nepakito <sup>e</sup>	nepakito <sup>e</sup>	nepakito <sup>e</sup>
B.1.526 (Niujorko kilmės/ Jota) <sup>f</sup>	E484K	nepakito <sup>e</sup>	25 kartai	nepakito <sup>e</sup>
B.1.617.1/B.1.617.3 (Indijos kilmės/ Kapa)	L452R+E484Q	nepakito <sup>e</sup>	7 kartai	nepakito <sup>e</sup>
B.1.617.2/AY.3 (Indijos kilmės/ Delta)	L452R+T478K	nepakito <sup>e</sup>	nepakito <sup>e</sup>	nepakito <sup>e</sup>
AY.1/AY.2 <sup>g</sup> (Indijos kilmės/ Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K <sup>d</sup>	nepakito <sup>e</sup>	9 kartai	nepakito <sup>e</sup>
B.1.621/B.1.621.1 (Kolumbijos kilmės/ Miu)	R346K, E484K, N501Y	nepakito <sup>e</sup>	23 kartai	nepakito <sup>e</sup>
C.37 (Peru kilmės/ Lambda)	L452Q+F490S	nepakito <sup>e</sup>	nepakito <sup>e</sup>	nepakito <sup>e</sup>
B.1.1.529/BA.1 (Omikron)	Visas S baltymas <sup>h</sup>	> 1 013 kartų	> 1 732 kartus	> 754 kartus

<sup>a</sup> Tirtos VLP pseudodalelės, ekspresuojančios spyglio baltymo atmainų visumą. Lyginant su natūralaus tipo spyglio baltymu, buvo nustatyti toliau nurodyti pasikeitimai: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

<sup>b</sup> Tirtos VLP pseudodalelės, ekspresuojančios spyglio baltymo atmainų visumą. Lyginant su natūralaus tipo spyglio baltymu, buvo nustatyti toliau nurodyti pasikeitimai: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

<sup>c</sup> Tirtos VLP pseudodalelės, ekspresuojančios spyglio baltymo atmainų visumą. Lyginant su natūralaus tipo spyglio baltymu, buvo nustatyti toliau nurodyti pasikeitimai: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

<sup>d</sup> AY.1: tirtos VLP pseudodalelės, ekspresuojančios spyglio baltymo atmainų visumą. Lyginant su natūralaus tipo spyglio baltymu, buvo nustatyti toliau nurodyti pasikeitimai: T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

<sup>e</sup> Nepakito: ≤ 5 karto sumažėjęs jautrumas.

<sup>f</sup> Ne visos Niujorko linijos atrinktos padermės turi E484K mutaciją (2021 m. vasario mėn. duomenimis).

<sup>g</sup> Paprastai žinoma kaip „Delta plius“.

<sup>h</sup> Tirtos VLP pseudodalelės, ekspresuojančios visą atmainos spyglio baltymą. Lyginant su natūralaus tipo spyglio baltymu, atmainoje buvo nustatyti toliau nurodyti pasikeitimai: 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.

\* Probleminės atmainos apibrėžiamos naudojant Ligų kontrolės ir prevencijos centro (CDC, 2021) apibrėžimą {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}.

6 lentelėje pateikiamas išsamus autentiškų SARS-CoV-2 probleminių atmainų sąrašas, kurių jautrumas buvo ištirtas kasirivimabui ir imdevimabui, jiems veikiant atskirai ir kartu.

**6 lentelė. Autentiškų SARS-CoV-2 probleminių atmainų neutralizavimo duomenys, kai kasirivimabas ir imdevimabas veikė atskirai ar kartu**

Linija su Spyglio baltymo mutacija	Sumažėjęs jautrumas kasirivimabui ir imdevimabui kartu	Sumažėjęs jautrumas vien kasirivimabui	Sumažėjęs jautrumas vien imdevimabui
B.1.1.7 (JK kilmės/ Alfa)	nepakito <sup>a</sup>	nepakito <sup>a</sup>	nepakito <sup>a</sup>
B.1.351 (Pietų Afrikos kilmės/ Beta)	nepakito <sup>a</sup>	5 kartai	nepakito <sup>a</sup>
P.1 (Brazilijos kilmės/ Gama)	nepakito <sup>a</sup>	371 kartas	nepakito <sup>a</sup>
B.1.617.1 (Indijos kilmės/ Kapa)	nepakito <sup>a</sup>	6 kartai	nepakito <sup>a</sup>
B.1.617.2 (Indijos kilmės/ Delta)	nepakito <sup>a</sup>	nepakito <sup>a</sup>	nepakito <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Nepakito: ≤ 5 karto sumažėjęs jautrumas.

### Klinikinis veiksmingumas

#### COVID-19 ligos gydymas

#### COV-2067 tyrimas

COV-2067 tyrimas buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kurio metu tirtas kasirivimabo ir imdevimabo poveikis COVID-19 liga sirgusių tiriamųjų asmenų (patiriančių ligos simptomus, kai jiems kiekybinės atvirkštinės transkripcijos polimerazės grandininės reakcijos [angl. *quantitative reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-qPCR] metodu buvo aptiktas SARS-CoV-2, kai jiems papildomai nereikėjo skirti deguonies ir kai jiems buvo padidėjusi rizika būklei blogėti iki sunkios COVID-19 ligos) gydymui.

III fazės tyrimo dalies 1-ojoje kohortoje tiriamieji asmenys, kurie anksčiau nebuvo paskiepyti nuo SARS-CoV-2, per 7 dienas nuo simptomų pradžios atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes ir jiems paskirta vienkartinė intraveninė infuzija, suleidžiant 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo dozę (n = 1 347), 1 200 mg kasirivimabo ir 1 200 mg imdevimabo dozę (n = 2 036) arba placebo (n = 2 009).

III fazės tyrimo dalies 1-osios kohortos tiriamiesiems asmenims buvo nustatytas bent vienas tyrimo protokole nurodytas rizikos veiksnys pasireikšti sunkiai COVID-19 ligai (amžius > 50 metų, nutukimas apibrėžiamas kaip KMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, širdies ir kraujagyslių liga, įskaitant hipertenziją, lėtinė plaučių liga, įskaitant astmą, 1 ir 2 tipų cukrinis diabetas, lėtinė inkstų liga, įskaitant dėl kurios taikoma dializė, lėtinė kepenų liga, nėštumas ir imunosupresinė būklė).

Tiriamųjų asmenų amžiaus mediana buvo 50 metų (13,1 % asmenų buvo 65 metų ar vyresni), o 51,4 % jų buvo moteriškosios lyties. Pradiniai demografiniai duomenys ir ligos ypatybės kasirivimabo ir imdevimabo bei placebo vartojusiųjų grupėse buvo panašūs.

Pagrindinė (pirminė) vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų asmenų, kuriuos per 29 dienas prirėkė ≥ 1 kartą hospitalizuoti dėl su COVID-19 liga susijusių prižasčių arba kurie per šį laikotarpį mirė dėl bet kokių prižasčių, dalis.

**7 lentelė. III fazės tyrimo COV-2067 dalies pagrindinės vertinamosios baigties rezultatų santrauka**

	<b>1 200 mg i.v.</b>	<b>Placebas</b>	<b>2 400 mg i.v.</b>	<b>Placebas</b>
	n = 1 192	n = 1 193	n = 1 812	n = 1 790
<b>mFAS populiacijos pacientai, kuriuos per 29 dienas prireikė <math>\geq 1</math> kartą hospitalizuoti dėl su COVID-19 liga susijusių prižasčių arba kurie per šį laikotarpį mirė dėl bet kokių prižasčių</b>				
Rizikos sumažėjimas	72,5 % (p < 0,0001)		70,9 % (p < 0,0001)	
Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinų, skaičius	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

mFAS populiacija: modifikuota visos analizės (angl. *modified full analysis set*) populiacija, į kurią įtraukti tie tiriamieji asmenys, kuriems nustatytas teigiamas SARS-CoV-2 RT-qPCR tyrimo rezultatas, atsitiktinės atrankos metu tiriant nosiaryklės tepinėlių, ir kuriems buvo bent vienas rizikos veiksnys pasireikšti sunkiai COVID-19 ligai.

Laiko iki ligos simptomų išnykimo, nustatyto simptomus registruojant kasdien specialiai tyrimui sudarytame dienyne, mediana sumažėjo nuo 13 dienų placebo grupėje iki 10 dienų abi kasirivimabo ir imdevimabo dozes vartojusių pacientų grupėse (p < 0,0001).

### RECOVERY tyrimas

RECOVERY tyrimas yra tebevykstantis daugiacentris, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas, atvirasis, „platformos“ plano tyrimas, kurio metu tiriamas dėl COVID-19 hospitalizuotų tiriamųjų asmenų galimų gydymo metodų veiksmingumas ir saugumas. Į RECOVERY tyrimą buvo įtraukiami hospitalizuoti asmenys, kuriems nebuvo skiriamas papildomas gydymas deguonimi arba buvo skiriama mažos ar didelės tėkmės deguonies terapija, neinvazinė ar invazinė ventiliacija ir EKMO. Šio tyrimo metu 9 785 tiriamieji asmenys Jungtinėje Karalystėje (JK) atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo skiriama vienkartinė intraveninė 4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo infuzija bei įprastinis gydymas (n = 4 839) arba tik įprastinis gydymas (n = 4 946). Be įprastinio gydymo tiriamiesiems asmenims galėjo būti skiriama nuo 0 iki 4 papildomo gydymo būdų.

Tiriamiesiems asmenims buvo kliniškai įtariama arba laboratoriskai patvirtinta SARS-CoV-2 infekcija. Į tyrimą jie buvo įtraukiami nepriklausomai nuo to, ar reikėjo skirti pagalbinės kvėpavimo priemonės. Tyrimo pradžioje atliktų serologinių tyrimų rezultatai buvo naudojami apibrėžiant analizės populiacijas.

Tyrimo pradžioje vidutinis tiriamųjų asmenų amžius buvo 62 metai (30 % asmenų buvo 70 metų ar vyresni, 11 buvo paauglių nuo  $\geq 12$  iki < 18 metų), o 63 % tiriamųjų asmenų buvo vyriškosios lyties. Pradiniai demografiniai duomenys ir ligos ypatybės kasirivimabo ir imdevimabo vartojusiųjų bei vien įprastinio gydymo grupėse buvo panašūs. Tiriamieji asmenys į šį tyrimą buvo įtraukiami tuomet, kai B.1.1.7 (alfa) atmaina buvo JK dominuojanti atmaina. Tiriamiesiems asmenims skirtos pagalbinės kvėpavimo priemonės buvo tokios: 7 % nereikėjo papildomo gydymo deguonimi, 61 % reikėjo paprasto gydymo deguonimi, 26 % buvo skirta neinvazinė ventiliacija, o 6 % skirta invazinė ventiliacija (įskaitant 17 pacientų, kuriems buvo taikyta EKMO). Tarp tiriamųjų asmenų, kurie tyrimo pradžioje buvo seroneigiami, 10 % tyrimo pradžioje nereikėjo papildomo gydymo deguonimi, 66 % reikėjo paprasto gydymo deguonimi, 21 % buvo skirta neinvazinė ventiliacija, o 2 % skirta invazinė ventiliacija (įskaitant vieną tiriamąjį asmenį, kuriam buvo taikyta EKMO). Maždaug 94 % visų randomizuotų tiriamųjų asmenų įprastinio gydymo sudėtyje buvo skirta kortikosteroidų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo mirtingumas dėl bet kokios priežasties per 28 dienas tarp visų randomizuotų asmenų, kurie tyrimo pradžioje buvo seroneigiami. Rezultatai pateikti 8 lentelėje.

**8 lentelė. RECOVERY tyrimo pagrindinės vertinamosios baigties rezultatų santrauka**

	<b>4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo (į veną) kartu su įprastiniu gydymu</b>	<b>Vien įprastinis gydymas</b>
	n = 1 633	n = 1 520
<b>Mirtingumas dėl bet kokios priežasties per 28 dienas seroneigiamiems asmenims</b>		
Tiriamųjų asmenų skaičius, kurie mirė dėl bet kokios priežasties (%)	396 (24 %)	452 (30 %)
Dažnių santykis (95 % PI)	0,79 (0,69; 0,91) (p = 0,0009)	

Seroteigiamų tiriamųjų asmenų tarpe mirtingumo dėl bet kokios priežasties per 28 dienas rodmuo buvo 16 % (410 / 2 636) kasirivimabo ir imdevimabo vartojusiųjų grupėje bei 15 % (384 / 2 636) tik įprastinio gydymo grupėje (dažnių santykis 1,09 [95 % PI: 0,94; 1,25]).

Seroneigiamų  $\geq 80$  metų tiriamųjų asmenų tarpe mirtingumo dėl bet kokios priežasties per 28 dienas rodmuo buvo atitinkamai 54,5 % (126 / 231) ir 57,5 % (134 / 233) kasirivimabo ir imdevimabo vartojusiųjų grupėje bei tik įprastinio gydymo grupėje (dažnių santykis 0,97 [95 % PI: 0,76; 1,25]).

Antrinės vertinamosios baigties statistinis skaičiavimas buvo atliktas nesilaikant hierarchinės analizės, todėl vertinama kaip aprašomoji analizė.

Antrinės vertinamosios baigties rodmuo, išgyvenimas ir išrašymas iš ligoninės per 28 dienas, buvo dažniau nustatytas visų randomizuotų seroneigiamų asmenų populiacijoje, kuriems buvo skiriamas gydymas kasirivimabu ir imdevimabu, lyginant su vien įprastinio gydymo grupe (64 %, lyginant su 58 %; dažnių santykis 1,19 [95 % PI: 1,09; 1,31]), o gydymo ligoninėje trukmės mediana pirmojoje grupėje buvo 4 dienomis trumpesnė (13 dienų, lyginant su 17 dienų).

Tarp visų randomizuotų seroneigiamų asmenų, kuriems tyrimo pradžioje nebuvo skiriama invazinė mechaninė ventiliacija, gydymas kasirivimabu ir imdevimabu buvo susijęs su mažesne rizika pasireikšti būklės progresavimui iki jungtinės vertinamosios baigties, kurią sudarė invazinė mechaninė ventiliacija ar mirtis (31 %, lyginant su 37 %; rizikos santykis 0,83 [95 % PI: 0,75; 0,92]).

#### COV-2066 tyrimas

COV-2066 tyrimas buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kurio metu tirtas kasirivimabo ir imdevimabo poveikis gydant hospitalizuotus COVID-19 liga sirgusius tiriamuosius asmenis, kuriems buvo skiriama mažos tėkmės deguonies terapija (pvz., naudojant veido kaukę ar nosies kaniulę) arba papildomas gydymas deguonimi nebuvo skiriamas. Šio II/III fazės tyrimo metu 1 197 tiriamieji asmenys, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatytas teigiamas SARS-CoV-2 RT-qPCR tyrimo rezultatas, atsitiktine tvarka santykiu 1:1:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta vienkartinė intraveninė infuzija, suleidžiant 1 200 mg kasirivimabo ir 1 200 mg imdevimabo (n = 406), 4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo (n = 398) arba placebo (n = 393); visiems tiriamiesiems asmenims kasirivimabo ir imdevimabo arba placebo buvo skiriama kartu su įprastiniu COVID-19 ligos gydymu. Bendrasis imties dydis buvo mažesnis nei planuotas, kadangi po kelių mėnesių tyrimas buvo nutrauktas anksčiau laiko dėl lėto tiriamųjų asmenų įtraukimo į tyrimą. Iš esmės, pacientams, kuriems nebuvo skiriamas papildomas gydymas deguonimi arba buvo skiriama mažos tėkmės deguonies terapija, stebėtas panašus poveikis gydant sumine 2 400 mg kasirivimabo ir imdevimabo doze arba sumine 8 000 mg kasirivimabo ir imdevimabo doze, o tai rodo nuo dozės priklausomo poveikio nebuvimą šioje populiacijoje. Atliekant veiksmingumo analizę, šias abi dozes vartojusių pacientų duomenys buvo apibendrinti, lyginant su placebo grupe.

Tyrimo pradžioje tiriamųjų asmenų amžiaus mediana buvo 62 metai (44 % asmenų buvo 65 metų ar vyresni), o 54 % tiriamųjų asmenų buvo vyriškosios lyties, 43 % tiriamųjų asmenų buvo seroneigiami, 48 % buvo seroteigiami, o 9 % serologinių tyrimų rodmenys nebuvo žinomi. Tyrimo pradžioje tiriamiesiems asmenims skirtos pagalbinės kvėpavimo priemonės buvo tokios: 44 % nereikėjo papildomo gydymo deguonimi, o 56 % buvo skiriama mažos tėkmės deguonies terapija. Iki randomizacijos įprastinio gydymo sudėtyje maždaug 33 % tiriamųjų asmenų buvo skiriama remdesiviro, o 50 % buvo skiriama sisteminio poveikio kortikosteroidų. Pradiniai demografiniai duomenys ir ligos ypatybės kasirivimabo ir imdevimabo vartojusiųjų bei placebo grupėse buvo panašūs.

Pagrindinė virusologinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pagal laiko intervalus suvidurkintas paros viremijos pokytis per 7 dienas, lyginant su pradinėmis reikšmėmis ( $\log_{10}$  kopijų/ml), išmatuotas RT-qPCR metodu nosiaryklės mėginiuose tiriamiesiems asmenims, kurie buvo seroneigiami ir kuriems klinikinio tyrimo pradžioje buvo nustatytas teigiamas SARS-CoV-2 RT-qPCR tyrimo rezultatas. Apibendrintos abejų kasirivimabo ir imdevimabo dozių grupės analizės duomenys rodo statistiškai reikšmingai sumažėjusį viremijos mažiausiųjų kvadratų vidurkio rodmenį ( $\log_{10}$  kopijų/ml), lyginant su nustatytuoju placebo grupėje ( $-0,28 \log_{10}$  kopijų/ml per parą kasirivimabo ir imdevimabo grupėje;  $p = 0,0172$ ).

Pagrindinė klinikinė vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų asmenų dalis, kurie mirė arba kuriems buvo pradėta taikyti mechaninė ventiliacija, tarp tų asmenų, kuriems buvo nustatytas teigiamas SARS-CoV-2 RT-qPCR tyrimo rezultatas.

Apibendrintos abejų kasirivimabo ir imdevimabo dozių grupės analizės duomenys rodo mažesnę tiriamųjų asmenų dalį, kurie mirė arba kuriems buvo pradėta taikyti mechaninė ventiliacija nuo 6-osios dienos iki 29-osios dienos, tarp tų asmenų, kuriems nustatyta didelė viremija, tačiau šiai vertinamajai baigčiai nebuvo pasiektas statistiškai reikšmingas rodmuo (santykinis rizikos sumažėjimas [SRS] 25,5 % [95 % PI: -16,2 %; 52,2 %];  $p = 0,2048$ ).

Apibendrintos abejų kasirivimabo ir imdevimabo dozių grupės analizės duomenys rodo 47,1 % SRS (95 % PI: 10,2 %; 68,8 %), vertinant seroneigiamų tiriamųjų asmenų dalį, kurie mirė arba kuriems buvo pradėta taikyti mechaninė ventiliacija nuo 6-osios dienos iki 29-osios dienos.

Atlikus *post hoc* visų randomizuotų seroneigiamų  $\geq 80$  metų tiriamųjų asmenų analizę, mirtingumo nuo 1-osios dienos iki 29-osios dienos dėl bet kokios priežasties rodmuo buvo atitinkamai 18,1 % (19 / 105 asmenų) ir 30,0% (18/60 asmenų) kasirivimabo ir imdevimabo (apibendrinant visas dozes) vartojusiųjų bei placebo grupėse (rizikos santykis 0,60 [95 % PI: 0,34; 1,06]).

### *COVID-19 ligos profilaktika*

COV-2069 tyrimas buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kurio metu po oda leidžiamų 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo dozių poveikis buvo lygintas su placebo COVID-19 ligos profilaktikai su SARS-CoV-2 infekuotais simptomus patiriančiais asmenimis kontaktavusiems namiškiams be ligos simptomų. Tiriamieji asmenys anksčiau nebuvo paskiepyti nuo SARS-CoV-2.

Tiriamieji asmenys atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta kasirivimabo ir imdevimabo arba placebo per 96 valandas po pirmojo SARS-CoV-2 diagnostinio tyrimo mėginio paėmimo infekuotam asmeniui su teigiamu rezultatu (nustatytu RT-qPCR metodu).

Į tyrimo A kohortą buvo įtraukti atsitiktinai atrinkti tiriamieji asmenys, kuriems tyrimo pradžioje nustatytas neigiamas SARS-CoV-2 RT-qPCR tyrimo rezultatas; o tiriamieji asmenys, kuriems nustatytas teigiamas SARS-CoV-2 RT-qPCR tyrimo rezultatas buvo priskirti į B kohortą.

### *A kohorta*

Pagrindinės analizės populiaciją sudarė tiriamieji asmenys, kuriems SARS-CoV-2 RT-qPCR tyrimo rezultatas buvo neigiamas ir kurie tyrimo pradžioje buvo seroneigiami. Asmenų, kurie buvo

seroteigiami arba kuriems nebuvo nustatyta pradinių serologinių rodmenų ar šių duomenų trūko, duomenys nebuvo įtraukiami į pagrindinę veiksmingumo analizę.

Pagrindinės analizės populiacijos asmenų pradiniai duomenys buvo tokie: amžiaus mediana buvo 44 metai (9 % asmenų buvo 65 metų ar vyresni), o 54 % asmenų buvo moteriškosios lyties. Pradiniai demografiniai duomenys ir ligos ypatybės kasirivimabo ir imdevimabo bei placebo vartojusiųjų grupėse buvo panašūs.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų asmenų, kuriems išsivystė simptominė RT-qPCR tyrimu patvirtinta COVID-19 liga iki 29-osios tyrimo dienos, dalis. Gydant kasirivimabu ir imdevimabu, nustatytas statistškai reikšmingas COVID-19 ligos išsivystymo rizikos sumažėjimas 81 %, lyginant su placebo grupe. Atlikus tyrimo duomenų jautrumo analizę, į kurią buvo įtraukti visi tiriamieji asmenys, kuriems klinikinio tyrimo pradžioje gautas neigiamas RT-qPCR tyrimo rezultatas, nepriklausomai nuo pradinio serologinio tyrimo rezultato, nustatytas statistškai reikšmingas COVID-19 ligos išsivystymo rizikos sumažėjimas 82 % gydant kasirivimabu ir imdevimabu bei lyginant su placebo poveikiu.

### 9 lentelė. Pagrindinė tyrimo COV-2069 A kohortos duomenų analizė

	<b>Kasirivimabas ir imdevimabas</b> (vienkartinė 1 200 mg dozė)	<b>Placebas</b>
<b>Pagrindinės analizės populiacija: seroneigiami asmenys tyrimo pradžioje</b>	n = 753	n = 752
<b>COVID-19 ligos rizika</b>		
<b>Iki 29-osios dienos (pagrindinė vertinamoji baigtis)</b>		
Nekoreguotos rizikos sumažėjimas (koreguotas šansų santykis, p reikšmė) <sup>1</sup>	81 % (0,17; p < 0,0001)	
Asmenų, patyrusių reiškinių, skaičius	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

<sup>1</sup>. Pasikliautinasis intervalas (PI) su p reikšmėmis yra pagrįsti šansų santykiu (kasirivimabo ir imdevimabo grupė, lyginant su placebo grupe), apskaičiuotu naudojant logistinės regresijos modelį su fiksuotu kategoriniu gydymo grupės, amžiaus grupės (amžius metais: nuo  $\geq 12$  iki  $< 50$  ir  $\geq 50$  metų) bei regiono (JAV, lyginant su ne JAV) poveikiu.

#### *B kohorta*

Pagrindinės analizės populiaciją sudarė tiriamieji asmenys, kurie nepatyrė ligos simptomų, kuriems SARS-CoV-2 RT-qPCR tyrimo rezultatas buvo teigiamas ir kurie tyrimo pradžioje buvo seroneigiami.

Pagrindinės analizės populiacijos asmenų pradiniai duomenys buvo tokie: amžiaus mediana buvo 40 metų (11 % asmenų buvo 65 metų ar vyresni), o 55 % asmenų buvo moteriškosios lyties. Pradiniai demografiniai duomenys ir ligos ypatybės kasirivimabo ir imdevimabo bei placebo vartojusiųjų grupėse buvo panašūs.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų asmenų, kuriems išsivystė RT-qPCR tyrimu patvirtinta COVID-19 liga iki 29-osios tyrimo dienos, dalis. Gydant kasirivimabu ir imdevimabu buvo nustatytas COVID-19 ligos išsivystymo rizikos sumažėjimas 31 %, lyginant su placebo poveikiu. Atlikus duomenų jautrumo analizę, į kurią buvo įtraukti visi tiriamieji asmenys, kuriems klinikinio tyrimo pradžioje gautas teigiamas RT-qPCR tyrimo rezultatas, nepriklausomai nuo pradinio serologinio tyrimo rezultato, nustatytas RT-qPCR tyrimu patvirtintos COVID-19 ligos rizikos sumažėjimas 35 % skiriant gydymą kasirivimabu ir imdevimabu bei lyginant su placebo grupe.



## 10 lentelė. Pagrindinė tyrimo COV-2069 B kohortos duomenų analizė

	<b>Kasirivimabas ir imdevimabas</b> (vienkartinė 1 200 mg dozė)	<b>Placebas</b>
<b>Pagrindinės analizės populiacija: seroneigiami asmenys tyrimo pradžioje</b>	n = 100	n = 104
<b>COVID-19 ligos rizika</b>		
<b>Bendrasis rizikos sumažėjimas iki 29-osios dienos (pagrindinė vertinamoji baigtis)</b>		
Nekoreguotos rizikos sumažėjimas (koreguotas šansų santykis, p reikšmė) <sup>1</sup>	31 % (0,54; p = 0,0380)	
Asmenų, patyrusių reiškinių, skaičius	29 (29 %)	44 (42,3 %)

<sup>1</sup>. Pasikliautinis intervalas (PI) su p reikšmėmis yra pagrįsti šansų santykiu (kasirivimabo ir imdevimabo grupė, lyginant su placebo grupe), apskaičiuotu naudojant logistinės regresijos modelį su fiksuotu kategoriniu gydymo grupės, amžiaus grupės (amžius metais: nuo  $\geq 12$  iki  $< 50$  ir  $\geq 50$  metų) bei regiono (JAV, lyginant su ne JAV) poveikiu.

### 5.2 Farmakokinetinės savybės

Tiek kasirivimabui, tiek ir imdevimabui buvo nustatytos tiesinės ir nuo dozės priklausomos farmakokinetikos (FK) savybės, kai buvo skirtos klinikinių tyrimų metu tirtos intraveninės (nuo 150 mg iki 4 000 mg kiekvieno monokloninio antikūno) ir poodinės (300 mg ir 600 mg kiekvieno monokloninio antikūno) dozės.

Didžiausiosios koncentracijos ( $C_{max}$ ), ploto po koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu kreive nuo 0-inės iki 28-osios dienos ( $AUC_{0-28}$ ) ir koncentracijos 28-ąją dieną po dozės suvartojimo ( $C_{28}$ ) vidurkiai kasirivimabui ir imdevimabui buvo panašūs po to, kai buvo skirta arba vienkartinė intraveninė 1 200 mg dozė (po 600 mg kiekvieno monokloninio antikūno) (kasirivimabo, atitinkamai 182,7 mg/l, 1 754,9 mg·x para/l, 37,9 mg/l ir imdevimabo, atitinkamai 181,7 mg/l, 1 600,8 mg·x para/l, 27,3 mg/l), arba vienkartinė poodinė 1 200 mg dozė (po 600 mg kiekvieno monokloninio antikūno) (kasirivimabo, atitinkamai 52,5 mg/l, 1 121,7 mg·x para/l, 30,5 mg/l ir imdevimabo, atitinkamai 49,2 mg/l, 1 016,9 mg·x para/l, 25,9 mg/l).

Skiriant vienkartinę intraveninę 8 000 mg dozę (po 4 000 mg kiekvieno monokloninio antikūno) pacientams, kuriems reikia papildomo gydymo deguonimi, nustatyta, kad didžiausiosios koncentracijos ( $C_{max}$ ), ploto po koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu kreive nuo 0-inės iki 28-osios dienos ( $AUC_{0-28}$ ) ir koncentracijos 28-ąją dieną po dozės suvartojimo ( $C_{28}$ ) vidurkiai kasirivimabui ir imdevimabui buvo tokie: kasirivimabui atitinkamai 1 046 mg/l, 9 280 mg x para/l ir 165,2 mg/l, o imdevimabui atitinkamai 1 132 mg/l, 8 789 mg x para/l ir 136,2 mg/l.

Leidžiant po 300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo dozes kas mėnesį į veną ar po oda (po pradinės (įsotinosios) 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo dozės) preekspozicinei profilaktikai, numanomo kasirivimabo ir imdevimabo mažiausiųjų koncentracijų serume, nustatytų nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, rodmens mediana yra panaši kaip ir nustatytas 29-osios dienos koncentracijos serume vidurkis, kai buvo suleista vienkartinė 1 200 mg kasirivimabo ir imdevimabo dozė po oda (600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo).

#### Absorbicija

Suleidus vienkartinę kasirivimabo ir imdevimabo dozę į veną, didžiausiosios koncentracijos serume susidarė infuzijos pabaigoje. Apskaičiuotosios laiko iki didžiausiosios kasirivimabo ir imdevimabo koncentracijos serume susidarymo ( $T_{max}$ ) medianos (svyravimo ribos) po vienkartinės 600 mg kiekvieno monokloninio antikūno dozės suleidimo po oda yra 6,7 (svyravimo ribos: 3,4-13,6) paros ir 6,6 (svyravimo ribos: 3,4-13,6) paros atitinkamai kasirivimabui ir imdevimabui. Po vienkartinės 600 mg kiekvieno monokloninio antikūno dozės suleidimo po oda apskaičiuotasis biologinis kasirivimabo ir imdevimabo prieinamumas yra atitinkamai 71,8 % ir 71,7 %.

## Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize apskaičiuota, kad bendrasis kasirivimabo ir imdevimabo pasiskirstymo tūris buvo atitinkamai 7,072 litro ir 7,183 litro.

## Biotransformacija

Kadangi kasirivimabas ir imdevimabas yra humanizuoti monokloniniai IgG1 antikūnai, tikėtina, kad vykstant jų katabolizmui jie suskils į nedidelius peptidus ir amino rūgštis, panašiai kaip ir endogeninių IgG atveju.

## Eliminacija

Po 600 mg kiekvieno monokloninio antikūno dozės suleidimo nustatyti pusinės eliminacijos iš serumo laikų vidurkiai (5-asis ir 95-asis procentiliai) yra 29,8 (16,4; 43,1) paros ir 26,2 (16,9; 35,6) paros, atitinkamai kasirivimabui ir imdevimabui. Klirenso vidurkiai (5-asis ir 95-asis procentiliai) yra 0,188 (0,11; 0,30) ir 0,227 (0,15; 0,35), atitinkamai kasirivimabui ir imdevimabui.

Po 4 000 mg kiekvieno monokloninio antikūno dozės suleidimo pacientams, kuriems reikia papildomo gydymo deguonimi, nustatyti pusinės eliminacijos iš serumo laikų vidurkiai (5-asis ir 95-asis procentiliai) yra 21,9 (12,4; 36,9) paros ir 18,8 (11,7; 29,4) paros, atitinkamai kasirivimabui ir imdevimabui. Klirenso vidurkiai (5-asis ir 95-asis procentiliai) yra 0,303 (0,156; 0,514) ir 0,347 (0,188; 0,566), atitinkamai kasirivimabui ir imdevimabui.

### *Vaikų populiacija*

COVID-19 liga sirgusiems paaugliams (12 metų ir vyresniems, svėrusiems bent 40 kg, dalyvavusiems COV-2067 tyrime), kuriems buvo suleista vienkartinė 1 200 mg dozė į veną, nustatyti koncentracijų infuzijos pabaigoje ir praėjus 28 dienoms nuo dozės suleidimo vidurkiai ± SN buvo 172 ± 96,9 mg/l ir 54,3 ± 17,7 mg/l kasirivimabui bei 183 ± 101 mg/l ir 45,3 ± 13,1 mg/l imdevimabui.

SARS-CoV-2 neinfekuotiems paaugliams (12 metų ir vyresniems, svėrusiems bent 40 kg, dalyvavusiems COV-2069 tyrime), kuriems buvo suleista vienkartinė 1 200 mg dozė po oda, nustatyti koncentracijų praėjus 28 dienoms nuo dozės suleidimo vidurkiai ± SN buvo 44,9 ± 14,7 mg/l kasirivimabui bei 36,5 ± 13,2 mg/l imdevimabui.

Kasirivimabo ir imdevimabo farmakokinetinės savybės jaunesniems kaip 12 metų vaikams dar neištirtos.

Kasirivimabo ir imdevimabo farmakokinetinės savybės jaunesniems kaip 18 metų vaikams, kuriems reikia papildomo gydymo deguonimi, dar neištirtos.

### *Senyvi asmenys*

Remiantis populiacijos FK duomenų analize nebuvo nustatyta, kad amžius (nuo 18 metų iki 96 metų) būtų reikšmingas kovariantinis veiksnys kasirivimabo ir imdevimabo FK savybėms.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Nesitikima, kad kasirivimabas ir imdevimabas būtų reikšmingai eliminuojami per inkstus dėl jų molekulinio svorio (> 69 kDa).

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Nesitikima, kad kasirivimabas ir imdevimabas būtų reikšmingai eliminuojami per kepenis.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kasirivimabo ir imdevimabo kancerogeniškumo, genotoksiškumo bei toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta. Nesitikima, kad antikūnai, tokie kaip kasirivimabas ir imdevimabas, turėtų genotoksinį ar kancerogeninį poveikį. Kryžminio audinių reaktyvumo tyrimų, naudojant suaugusių žmogaus ir beždžionių bei žmogaus vaisiaus audinius, duomenimis nenustatyta, kad kasirivimabas ir imdevimabas jungtųsi prie šių audinių.

Toksinio poveikio tyrimo su makakinių šeimos beždžionėmis duomenimis, buvo pastebėta nereikšmingų kepenų pokyčių (laikina mažai padidėjo AST ir ALT aktyvumas).

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas  
L-histidino monohidrochloridas monohidratas  
Polisorbatas 80  
Sacharozė  
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### 6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas: 2 metai

#### Kartu supakuoti 300 mg vienadoziai flakonai

Po pirmojo pradūrimo: vaistinį preparatą reikia suvartoti iškart, o visą likusį preparatą reikia išmesti.

#### Praskiestas tirpalas intraveniniam vartojimui

Flakone esantį tirpalą prieš vartojimą reikia praskiesti. Paruoštą infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Nustatyta, kad vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 20 valandų laikant kambario temperatūroje (iki 25 °C) ir 72 valandas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu jis nedelsiant nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas; paprastai tirpalo negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent tirpalas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Jeigu infuzinio tirpalo maišelis buvo laikomas šaldytuve, prieš vartojant infuzinį maišelį reikia maždaug 30 minučių palaikyti kambario temperatūroje.

#### Švirkštų poodiniam vartojimui laikymas

Paruoštus švirkštus reikia naudoti nedelsiant. Nustatyta, kad vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 24 valandas laikant kambario temperatūroje (iki 25 °C) ir 72 valandas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje. Jeigu jis nedelsiant nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas; paprastai tirpalo negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent tirpalas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Jeigu buvo laikoma šaldytuve, prieš vartojant švirkštus reikia maždaug 10-15 minučių palaikyti kambario temperatūroje.

## 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Nepurtyti.

Flakonus laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Ronapreve tiekiamas 6 ml skaidraus I tipo stiklo flakonuose.

### Ronapreve 300 mg + 300 mg injekcinis ar infuzinis tirpalas, viena dozė flakone

Kiekvienoje pakuotėje yra po vieną kiekvieno antikūno flakoną.

Pakuotėje yra du 6 ml skaidraus I tipo stiklo flakonai su butilo gumos kamščiu; viename flakone yra 2,5 ml tirpalo su 300 mg kasirivimabo, o kitame flakone yra 2,5 ml tirpalo su 300 mg imdevimabo.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

### Ronapreve intraveninės infuzijos paruošimas

Ronapreve turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas laikantis aseptikos sąlygų.

1. Išimkite kasirivimabo ir imdevimabo flakonus iš šaldytuvo ir prieš pradėdami ruošti leiskite sušilti iki kambario temperatūros maždaug 20 minučių.
  - Flakonų nekaitinkite.
  - Flakonų nepurtykite.
2. Kasirivimabo ir imdevimabo flakonus prieš vartojimą apžiūrėkite bei įsitikinkite, kad juose nėra matomų dalelių ir nepakitusi tirpalo spalva. Jeigu pastebite dalelių ar pakitusi tirpalo spalva, flakoną reikia išmesti ir paimti kitą flakoną.
  - Kiekviename flakone tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas.
3. Paimkite užpildytą intraveninę infuzinį maišelį (pagamintą iš polivinilchlorido [PVC] ar poliolefino [PO]), kuriame yra 50 ml, 100 ml, 150 ml arba 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo.
4. Naudodami sterilius švirkštą ir adatą įtraukite atitinkamą kasirivimabo ir imdevimabo tūrį iš kiekvieno flakono ir sušvirkškite jį į užpildytą infuzinį maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo (žr. 1-3 lentelės 4.2 skyriuje).
5. Švelniai vartydami sumaišykite infuzinį maišelį. Nepurtykite.
6. Ronapreve nėra konservantų, todėl praskiestą infuzinį tirpalą reikia suleisti nedelsiant.

### Ronapreve intraveninės infuzijos suleidimas

- Pasiruoškite rekomenduojamas priemones infuzijai:
  - polivinilchlorido (PVC), polietilenu (PE) padengto PVC arba poliuretano (PU) infuzinę sistemą;
  - sistemoje esantį arba pritvirtinamą 0,2-5 µm polietersulfono, polisulfono arba poliamido filtrą, skirtą intraveninei infuzijai.
- Pritvirtinkite infuzinę sistemą prie intraveninio infuzinio maišelio.
- Užpildykite infuzinę sistemą.
- Suleiskite visą infuzinį tirpalą iš maišelio per infuzinę pompą ar lašinę, naudodami intraveninę sistemą su steriliu sistemoje esančiu arba pritvirtinamu 0,2-5 µm polietersulfono, polisulfono arba poliamido filtru, skirtu intraveninei infuzijai.

- Paruošto infuzinio tirpalo negalima kartu leisti su jokiais kitais vaistiniais preparatais. Kasirivimabo ir imdevimabo injekcijų suderinamumas su kitais intraveniniais tirpalais ar vaistiniais preparatais, kitokiais nei 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinis tirpalas, nežinomas.
- Baigus infuziją infuzinę sistemą praplaukite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu, kas įsitikintumėte, jog buvo suleista visa dozė.
- Po intraveninės infuzijos asmenis reikia stebėti, vadovaujantis vietinėmis klinikinės praktikos rekomendacijomis.

#### Ronapreve poodinės injekcijos paruošimas

Išimkite kasirivimabo ir imdevimabo flakonus iš šaldytuvo ir prieš pradėdami ruošti leiskite sušilti iki kambario temperatūros maždaug 20 minučių.

Flakonų nekaitinkite.

Flakonų nepurtykite.

Kasirivimabo ir imdevimabo flakonus prieš vartojimą apžiūrėkite bei įsitikinkite, kad juose nėra matomų dalelių ir nepakitusi tirpalo spalva. Jeigu pastebite dalelių ar pakitusi tirpalo spalva, flakoną reikia išmesti ir paimti kitą flakoną. Kiekviename flakone tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas.

1. Ronapreve reikia paruošti naudojant atitinkamą švirkštų skaičių (žr. 3 lentelę 4.2 skyriuje). Paimkite 3 ml ar 5 ml tūrio polipropileno švirkštus su *Luer* jungtimi ir 21 dydžio adatomis.
2. Naudodami sterilius švirkštą ir adatą įtraukite atitinkamą kasirivimabo ir imdevimabo tūrį iš kiekvieno flakono į atskirą švirkštą (žr. 3 lentelę 4.2 skyriuje); bendrajai 1 200 mg dozei susidarys iš viso 4 švirkštai, o bendrajai 600 mg dozei susidarys iš viso 2 švirkštai. Likusį preparatą laikykite kaip nurodyta 6.3 skyriuje.
3. Pakeiskite 21 dydžio adatą į 25 dydžio arba 27 dydžio adatą, skirtą poodinei injekcijai.
4. Šiame vaistiniame preparate konservantų, todėl paruoštus švirkštus reikia naudoti nedelsiant. Jeigu tirpalo iškart suleisti negalima, paruoštus kasirivimabo ir imdevimabo švirkštus laikykite 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 72 valandas arba kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 24 valandas. Jeigu buvo laikoma šaldytuve, prieš vartojant švirkštus reikia maždaug 10-15 minučių palaikyti kambario temperatūroje.

#### Ronapreve poodinės injekcijos suleidimas

- Ronapreve 1 200 mg dozės (600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo) suleidimui paimkite 4 švirkštus (žr. 3 lentelę 4.2 skyriuje) ir pasiruoškite poodinėms injekcijoms.
- Ronapreve 600 mg dozės (300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo) suleidimui paimkite 2 švirkštus (žr. 3 lentelę 4.2 skyriuje) ir pasiruoškite poodinėms injekcijoms.
- Dėl vaistinio preparato tūrio injekcijas po oda suleiskite paeiliui skirtingose kūno vietose (viršutinėje šlaunies srityje, išorinėje žasto srityje arba pilvo srityje, vengiant 5 cm srities aplink bambą ir juosmens linijos).

#### Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Būtina atidžiai laikytis toliau pateiktų nurodymų dėl švirkštų ir kitų aštrių medicinos priemonių naudojimo bei tvarkymo:

- adatų ir švirkštų niekada negalima naudoti kartotinai;
- panaudotus adatas ir švirkštus reikia išmesti į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę (nepraduriamą išmetamą talpyklę).

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1601/001

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2021 m. lapkričio 12 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kartu supakuoti 1 332 mg daugiadoziai flakonai

Kiekviename kasirivimabo daugiadoziame flakone 11,1 ml yra 1 332 mg kasirivimabo (*casirivimabum*) (120 mg/ml).

Kiekviename imdevimabo daugiadoziame flakone 11,1 ml yra 1 332 mg imdevimabo (*imdevimabum*) (120 mg/ml).

Kasirivimabas ir imdevimabas yra du IgG1 rekombinantiniai humanizuoti monokloniniai antikūnai, pagaminti rekombinantinės DNR technologijos būdu kininių žiurkėnukų kiaušidžių ląstelėse.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis ar infuzinis tirpalas.

Skaidrus ar šiek tiek opalnis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas, kurio pH yra 6,0.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Ronapreve skirtas:

- COVID-19 ligai gydyti suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, kuriems nereikia pagalbinio gydymo deguonimi ir kuriems yra padidėjusi rizika būklei blogėti iki sunkios COVID-19 ligos;
- COVID-19 ligai gydyti suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, kuriems skiriamas pagalbinis gydymas deguonimi ir nustatytas neigiamas SARS-CoV-2 antikūnų testo rezultatas;
- COVID-19 ligos profilaktikai suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg.

Skiriant Ronapreve reikia atsižvelgti į informaciją apie Ronapreve aktyvumą prieš viruso problemines atmainas. Žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Vaistinio preparato galima skirti tik užtikrinus sąlygas, kad bus įmanoma gydyti sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, pavyzdžiui, anafilaksiją. Po vaistinio preparato skyrimo asmenų būklę reikia stebėti, laikantis vietinės medicinos praktikos reikalavimų.

## Dozavimas

### Gydymas

Pacientams, kuriems nereikia papildomo gydymo deguonimi, skiriama dozė yra 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo, kurių vienkartinai infuzuojama į veną arba suleidžiama po oda (žr. 1 lentelę ir 3 lentelę). Žr. 4.4 ir 5.1 skyrius. Šiems pacientams kasirivimabo ir imdevimabo reikia pradėti vartoti per 7 paras nuo COVID-19 ligos simptomų pradžios.

Pacientams, kuriems reikia papildomo gydymo deguonimi (įskaitant mažos tėkmės ir didelės tėkmės deguonies terapiją, mechaninę ventiliaciją arba ekstrakorporinę membraninę oksigenaciją (EKMO)), skiriama dozė yra 4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo, kurių vienkartinai infuzuojama į veną (žr. 2 lentelę Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml PCS). Žr. 5.1 skyrių.

### *Profilaktika*

#### Poekspozicinė profilaktika

Suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, skiriama dozė yra 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo, kurių vienkartinai infuzuojama į veną arba suleidžiama po oda (žr. 1 ir 3 lenteles).

Kasirivimabo ir imdevimabo reikia paskirti kaip galima greičiau po kontakto su sergančiuoju COVID-19.

#### Preekspozicinė profilaktika

Pradinė dozė suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, yra 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo, kurių vienkartinai infuzuojama į veną arba suleidžiama po oda (žr. 1 ir 3 lenteles). Kitos dozės, kurios yra po 300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo, gali būti skiriamos kas 4 savaites vienkartinai infuzuojant į veną arba suleidžiant po oda, kol reikalingas profilaktinis gydymas. Neturima duomenų apie kartotinių dozių skyrimą ilgiau kaip 24 savaites (6 dozių vartojimą).

#### *Praleista dozė*

Jei skiriamos kartotinės vaistinio preparato dozės preekspozicinei profilaktikai ir jeigu buvo praleista (laiku nesuleista) Ronapreve dozė, ją reikia suleisti kaip galima greičiau. Vėliau tolesnę vartojimo schemą reikia pakoreguoti, kad būtų išlaikytas tinkamas intervalas tarp dozių skyrimo.

## Ypatingos populiacijos

### *Senyviems asmenims*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

### *Vaikų populiacija*

Kasirivimabo ir imdevimabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

## Vartojimo metodas

Ronapreve skirtas tik leisti į veną arba po oda.



*Intraveninė infuzija*

Išsamios Ronapreve paruošimo ir suleidimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

**2 lentelė. Rekomenduojamos 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo arba 300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo skiedimo ir intraveninės infuzijos instrukcijos**

Indikacija	9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu užpildyto infuzijos maišelio tūris	Ronapreve dozė	Bendras tūris 1 dozei	Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono ir suleisti į vieną 50-250 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chloridu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu užpildytą infuzinį maišelį (vėlesniam abiejų vaistinių preparatų skyrimui kartu)	Minimalus infuzijos laikas
Gydymas (pacientams, kuriems nereikia papildomo gydymo deguonimi), preekspozicinė profilaktika (vienkartinė dozė), preekspozicinė profilaktika (pradinė dozė)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo	10 ml	5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio kasirivimabo flakono 5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio imdevimabo flakono	20 minučių
	250 ml				30 minučių
Preekspozicinė profilaktika (kartotinės dozės)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo	5 ml	2,5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio kasirivimabo flakono 2,5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio imdevimabo flakono	20 minučių
	250 ml				30 minučių

**2 lentelė. Rekomenduojamos 4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo skiedimo ir intraveninės infuzijos instrukcijos**

Indikacija	9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu užpildyto infuzijos maišelio tūris	Ronapreve dozė	Bendras tūris 1 dozei	Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono ir suleisti į vieną 50-250 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chloridu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu užpildytą infuzinį maišelį (vėlesniam abiejų vaistinių preparatų skyrimui kartu)	Minimalus infuzijos laikas
Gydymas (pacientams, kuriems reikia papildomo gydymo deguonimi)	250 ml*	4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo	66,6 ml	11,1 ml iš trijų 1 332 mg daugiadozių kasirivimabo flakonų 11,1 ml iš trijų 1 332 mg daugiadozių imdevimabo flakonų	60 minučių

\* Įtraukti ir išpilti 66,6 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalo iš infuzijos maišelio prieš pridedant kasirivimabo ir imdevimabo.

Jeigu pacientui pasireiškia kokių nors su infuzija susijusių reiškinų ar kitų nepageidaujamų reakcijų požymių, galima sumažinti infuzijos greitį arba laikinai ar visam laikui nutraukti vaistinio preparato skyrimą (žr. 4.4 skyrių).

*Injekcija po oda*

Išsamios Ronapreve paruošimo ir suleidimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

Kasirivimabo ir imdevimabo po oda reikia suleisti paeiliui skirtingose kūno vietose (viršutinėje šlaunies srityje, išorinėje žasto srityje arba pilvo srityje, vengiant 5 cm srities aplink bambą ir juosmens linijos).

**3 lentelė. 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo arba 300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo injekcijos po oda paruošimas**

<b>Indikacija</b>	<b>Ronapreve dozė</b>	<b>Bendras tūris 1 dozei</b>	<b>Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono norint paruošti 4 švirkštus</b>
Gydymas (pacientams, kuriems nereikia papildomo gydymo deguonimi), poekspozicinė profilaktika (vienkartinė dozė), preekspozicinė profilaktika (pradinė dozė)	600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo	10 ml	2,5 ml (2x) iš vieno 1 332 mg daugiadozio kasirivimabo flakono 2,5 ml (2x) iš vieno 1 332 mg daugiadozio imdevimabo flakono
<b>Indikacija</b>	<b>Ronapreve dozė</b>	<b>Bendras tūris 1 dozei</b>	<b>Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono norint paruošti 2 švirkštus</b>
Preekspozicinė profilaktika (kartotinės dozės)	300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo	5 ml	2,5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio kasirivimabo flakono 2,5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio imdevimabo flakono

### 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

#### Poveikis SARS-CoV-2 atmainoms

Priimant sprendimą dėl Ronapreve skyrimo gydymui ar profilaktikai reikia atsižvelgti į turimas žinias apie cirkuliuojančių SARS-CoV-2 virusų ypatybes, įskaitant regioninius ar geografinius skirtumus, bei turimą informaciją apie jautrumo Ronapreve pobūdį. Žr. 5.1 skyrių.

Kai žinomi molekuliniai ar sekoskaitos tyrimų duomenys, į juos reikia atsižvelgti parenkant priešvirusinį gydymą, siekiant atmesti SARS-CoV-2 atmainas, kurios žinomai pasižymi mažesniu jautrumu Ronapreve.

#### COVID-19 gydymas suleidžiant vaistinio preparato po oda

Klinikinių tyrimų metu Ronapreve klinikinis veiksmingumas skiriant jį po oda COVID-19 gydymui nebuvo vertintas (žr. 5.1 skyrių). Suleidus po 600 mg kiekvieno monokloninio antikūno kasirivimabo

ir imdevimabo farmakokinetika per pirmas 48 valandas parodė žemesnes serumo ekspozicijas lyginant su į veną vartojamomis tomis pačiomis dozėmis. Nežinoma, ar pradinės sisteminės ekspozicijos skirtumai sukelia klinikinio veiksmingumo skirtumus. Rekomenduojama, kad suleidimo po oda būdas būtų pasirenkamas tik tuomet, kai neįmanoma vaistinio preparato skirti į veną arba tai gali uždelsti gydymą.

#### Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją

Vartojant kasirivimabo ir imdevimabo buvo nustatyta padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pasireiškia kliniškai reikšmingos padidėjusio jautrumo reakcijos arba anafilaksijos požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nutraukti vaistinio preparato leidimą bei pradėti skirti atitinkamų vaistinių preparatų ir (arba) taikyti pagalbines priemones.

Buvo pastebėta traukulinės sinkopės atvejų, pasireiškusių po vaistinio preparato suleidimo į veną ar po oda (žr. 4.8 skyrių). Traukulinę sinkopę reikia diferencijuoti su priepuoliais ir prirėikus atitinkamai gydyti.

#### Su infuzija susijusios reakcijos

Kasirivimabo ir imdevimabo leidžiant į veną, buvo nustatyta su infuzija susijusių reakcijų (SISR) atvejų.

Klinikinių tyrimų metu pastebėtos SISR daugiausia buvo vidutinio sunkumo ir jų paprastai pasireiškėdavo infuzijos metu arba per 24 valandas po infuzijos. Dažniausiai pasireiškę šių reakcijų požymiai ir simptomai buvo pykinimas, šaltkrėtis, svaigulys (ar sinkopė), išbėrimas, dilgėlinė, niežėjimas, tachipnėja ir veido ir kaklo paraudimas. Tačiau su infuzija susijusios reakcijos gali pasireikšti ir kaip sunkūs ar pavojų gyvybei keliantys reiškiniai bei gali reikšti kitas požymiais ir simptomais.

Jeigu pasireiškia SISR, infuziją galima laikinai nutraukti, sulėtinti jos greitį ar visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Oficialių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta. Kasirivimabas ir imdevimabas yra monokloniniai antikūnai, kurie nėra išskiriami per inkstus bei kurių nemetabolizuoja citochromo P450 fermentai. Todėl nesitikima sąveikos su kartu vartojamais vaistiniais preparatais, kurie išskiriami per inkstus arba kurie yra citochromo P450 fermentų substratai, induktoriai ar inhibitoriai.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Duomenų apie kasirivimabo ir imdevimabo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Tyrimų su gyvūnais, vertinančių toksinų poveikį reprodukcijai, neatlikta. Žinoma, kad žmogaus imunoglobulino G1 (IgG1) klasės antikūnai prasiskverbia per placentos barjerą. Nežinoma, ar galimas kasirivimabo ir imdevimabo prasiskverbimas besivystančiam vaisiui sukelia kokį nors gydomąjį poveikį ar riziką. Kadangi kasirivimabas ir imdevimabas tiesiogiai prisijungia prie SARS-CoV-2 spyglio baltymo bei atsižvelgiant į tai, kad kryžminio audinių reaktyvumo tyrimų metu nebuvo nustatyta kryžminio reaktyvumo su reprodukcinių organų ar vaisių audiniais, neigiamo poveikio besivystančiam vaisiui nesitikima. Ronapreve galima vartoti nėštumo metu tik tuomet, jeigu galima naudoti viršija galimą riziką motinai ir vaisiui, atsižvelgiant į visus susijusius sveikatos būklės veiksnius. Jeigu šio vaistinio preparato vartojimo metu moteris pastoja, ji turi būti informuota, kad iki šiol nežinoma, ar vaistinis preparatas gali sukelti riziką vaisiui.

## Žindymas

Nežinoma, ar kasirivimabo ir imdevimabo išsiskiria į gydytų moterų pieną, tačiau žinoma, kad motinos IgG patenka į pieną pirmąsias dienas po gimimo. Kadangi kasirivimabas ir imdevimabas tiesiogiai prisijungia prie SARS-CoV-2 spyglio baltymo bei atsižvelgiant į tai, kad po antikūnų vartojimo per burną jų nedaug absorbuojama į sisteminę kraujotaką, galima apsvarstyti Ronapreve vartojimo žindymo laikotarpiu galimybę, jei tai kliniškai reikalinga.

## Vaisingumas

Poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Ronapreve gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Iš viso, 8 596 tiriamieji asmenys klinikinių tyrimų metu vartojo kasirivimabo ir imdevimabo (6 173 asmenims vaistinių preparatų buvo leista į veną, o 2 423 – po oda).

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos yra padidėjusio jautrumo reakcijos, kurios apima su infuzija susijusias reakcijas (SISR) ir injekcijos vietos reakcijas (IVR).

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos (NR) 4 lentelėje išvardytos pagal organų sistemų klases ir jų pasireiškimo dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ).

**5 lentelė. Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką nustatytų nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje**

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija
<b>Leidžiant į veną</b>		
Imuninės sistemos sutrikimai	Anafilaksija	Retas
	Padidėjęs jautrumas	Retas
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys* Traukulinė sinkopė	Nedažnas Dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai	Veido ir kaklo paraudimas*	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Tachipnėja*	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas*	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežėjimas*	Nedažnas
	Išbėrimas*	Nedažnas
	Dilgėlinė*	Retas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Šaltkrėtis*	Nedažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusios reakcijos	Nedažnas
<b>Leidžiant po oda</b>		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfadenopatija	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežėjimas <sup>1</sup> *	Retas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Injekcijos vietos reakcijos <sup>1</sup>	Dažnas

<sup>1</sup> IVR apima eritemą, niežėjimą, ekchimozę, edemą, skausmą, jautrumą, dilgėlinę ir traukulinę sinkopę.

\* Kai kuriais atvejais apie SISR ir IVR simptomus buvo pranešta kaip apie atskiras NRV.

### Vaikų populiacija

#### Vartojimas į veną

RECOVERY tyrimo metu 4 paaugliams nuo  $\geq 12$  iki  $< 18$  metų buvo skirtas gydymas kasirivimabu ir imdevimabu. Šioje ribotoje populiacijoje nustatytas saugumo savybių pobūdis buvo panašus į pastebėtąjį pobūdį suaugusiems pacientams.

#### Vartojimas po oda

COV-2069 tyrimo metu 66 paaugliams nuo  $\geq 12$  iki  $< 18$  metų buvo skirtas gydymas kasirivimabu ir imdevimabu. Jiems nustatytas saugumo savybių pobūdis buvo panašus į pastebėtąjį pobūdį suaugusiems pacientams.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu buvo skirtos iki 4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo dozės. Duomenų apie didesnių nei šios dozių vartojimą neturima.

Perdozavus kasirivimabo ir imdevimabo, specifinio priešnuodžio nėra. Perdozavimo atveju gydymas turi apimti bendrąsias palaikomąsias priemones, įskaitant gyvybinių funkcijų ir klinikinės paciento būklės stebėjimą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imuniniai serumai ir imunoglobulinai, antivirusiniai monokloniniai antikūnai, ATC kodas – J06BD07.

#### Veikimo mechanizmas

Kasirivimabas (IgG1 $\kappa$ ) ir imdevimabas (IgG1 $\lambda$ ) yra du rekombinantiniai humanizuoti monokloniniai antikūnai, kurie turi nemodifikuotą Fc sritį. Kasirivimabas ir imdevimabas prisijungia prie skirtingų SARS-CoV-2 spyglio (angl. *spike*) baltymo receptoriaus prisijungimo domeno (angl. *receptor binding domain, RBD*) epitopų. Jie apsaugo nuo RBD prisijungimo prie žmogaus ACE2 receptoriaus ir tokiu būdu apsaugo nuo viruso patekimo į ląsteles.

#### Priešvirusinis poveikis *in vitro*

SARS-CoV-2 viruso neutralizavimo tyrimo *Vero E6* ląstelėse duomenimis, kasirivimabas, imdevimabas bei kasirivimabas ir imdevimabas kartu neutralizuoja SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 padermę), o EC<sub>50</sub> rodmenys reikšmės yra atitinkamai 37,4 pM (0,006  $\mu$ g/ml), 42,1 pM (0,006  $\mu$ g/ml) ir 31,0 pM (0,005  $\mu$ g/ml).

#### Virusų atsparumas

Galima rizika, kad gydymas bus neveiksmingas dėl virusų atmainų atsiradimo, kurios yra atsparios kartu skiriamiems kasirivimabui ir imdevimabui.

Neutralizuojantis kasirivimabo, imdevimabo bei kasirivimabo kartu su imdevimabu poveikis buvo ištirtas prieš įvairias S baltymo atmainas, įskaitant žinomas problemines atmainas, *in vitro* tyrimų metu nustatytas atsparias atmainas bei atmainas iš viešai prieinamos SARS-CoV-2 genomo duomenų bazės, gautos iš Visuotinės iniciatyvos dalintis visais gripo viruso duomenimis (angl. *Global Initiative on Sharing All Influenza Data, GISAID*). Neutralizuojantis kasirivimabo ir imdevimabo poveikis prieš problemines atmainas nurodytas 5 lentelėje.

**5 lentelė. Į virusus panašių pseudodalelių, koduojančių visą viruso seką arba svarbiausias SARS-CoV-2 S baltymo mutacijas, susidariusias probleminėse atmainose\*, neutralizavimo duomenys, kai kasirivimabas ir imdevimabas veikė atskirai ar kartu**

Linija su Spyglio baltymo mutacija	Svarbiausios tirtos mutacijos (pakaitos)	Sumažėjęs jautrumas kasirivimabui ir imdevimabui kartu	Sumažėjęs jautrumas vien kasirivimabui	Sumažėjęs jautrumas vien imdevimabui
B.1.1.7 (JK kilmės/ Alfa)	Visas S baltymas <sup>a</sup>	nepakito <sup>e</sup>	nepakito <sup>e</sup>	nepakito <sup>e</sup>
B.1.351 (Pietų Afrikos kilmės/ Beta)	Visas S baltymas <sup>b</sup>	nepakito <sup>e</sup>	45 kartai	nepakito <sup>e</sup>
P.1 (Brazilijos kilmės/ Gama)	Visas S baltymas <sup>c</sup>	nepakito <sup>e</sup>	418 kartų	nepakito <sup>e</sup>
B.1.427/B.1.429 (Kalifornijos kilmės/ Epsilon)	L452R	nepakito <sup>e</sup>	nepakito <sup>e</sup>	nepakito <sup>e</sup>
B.1.526 (Niujorko kilmės/ Jota) <sup>f</sup>	E484K	nepakito <sup>e</sup>	25 kartai	nepakito <sup>e</sup>
B.1.617.1/B.1.617.3 (Indijos kilmės/ Kapa)	L452R+E484Q	nepakito <sup>e</sup>	7 kartai	nepakito <sup>e</sup>
B.1.617.2/AY.3 (Indijos kilmės/ Delta)	L452R+T478K	nepakito <sup>e</sup>	nepakito <sup>e</sup>	nepakito <sup>e</sup>
AY.1/AY.2 <sup>g</sup> (Indijos kilmės/ Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K <sup>d</sup>	nepakito <sup>e</sup>	9 kartai	nepakito <sup>e</sup>
B.1.621/B.1.621.1 (Kolumbijos kilmės/ Miu)	R346K, E484K, N501Y	nepakito <sup>e</sup>	23 kartai	nepakito <sup>e</sup>
C.37 (Peru kilmės/ Lambda)	L452Q+F490S	nepakito <sup>e</sup>	nepakito <sup>e</sup>	nepakito <sup>e</sup>
B.1.1.529/BA.1 (Omikron)	Visas S baltymas <sup>h</sup>	> 1 013 kartų	> 1 732 kartus	> 754 kartus

<sup>a</sup> Tirtos VLP pseudodalelės, ekspresuojančios spyglio baltymo atmainų visumą. Lyginant su natūralaus tipo spyglio baltymu, buvo nustatyti toliau nurodyti pasikeitimai: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

<sup>b</sup> Tirtos VLP pseudodalelės, ekspresuojančios spyglio baltymo atmainų visumą. Lyginant su natūralaus tipo spyglio baltymu, buvo nustatyti toliau nurodyti pasikeitimai: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

<sup>c</sup> Tirtos VLP pseudodalelės, ekspresuojančios spyglio baltymo atmainų visumą. Lyginant su natūralaus tipo spyglio baltymu, buvo nustatyti toliau nurodyti pasikeitimai: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

<sup>d</sup> AY.1: tirtos VLP pseudodalelės, ekspresuojančios spyglio baltymo atmainų visumą. Lyginant su natūralaus tipo spyglio baltymu, buvo nustatyti toliau nurodyti pasikeitimai: T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

<sup>e</sup> Nepakito: ≤ 5 karto sumažėjęs jautrumas.

<sup>f</sup> Ne visos Niujorko linijos atrinktos padermės turi E484K mutaciją (2021 m. vasario mėn. duomenimis).

<sup>g</sup> Paprastai žinoma kaip „Delta plius“.

<sup>h</sup> Tirtos VLP pseudodalelės, ekspresuojančios visą atmainos spyglio baltymą. Lyginant su natūralaus tipo spyglio baltymu, atmainoje buvo nustatyti toliau nurodyti pasikeitimai: 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.

\* Probleminės atmainos apibrėžiamos naudojant Ligų kontrolės ir prevencijos centro (CDC, 2021) apibrėžimą [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>].

6 lentelėje pateikiamas išsamus autentiškų SARS-CoV-2 probleminių atmainų sąrašas, kurių jautrumas buvo ištirtas kasirivimabui ir imdevimabui, jiems veikiant atskirai ir kartu.



**6 lentelė. Autentiškų SARS-CoV-2 probleminių atmainų neutralizavimo duomenys, kai kasirivimabas ir imdevimabas veikė atskirai ar kartu**

Linija su Spyglio baltymo mutacija	Sumažėjęs jautrumas kasirivimabui ir imdevimabui kartu	Sumažėjęs jautrumas vien kasirivimabui	Sumažėjęs jautrumas vien imdevimabui
B.1.1.7 (JK kilmės/ Alfa)	nepakito <sup>a</sup>	nepakito <sup>a</sup>	nepakito <sup>a</sup>
B.1.351 (Pietų Afrikos kilmės/ Beta)	nepakito <sup>a</sup>	5 kartai	nepakito <sup>a</sup>
P.1 (Brazilijos kilmės/ Gama)	nepakito <sup>a</sup>	371 kartas	nepakito <sup>a</sup>
B.1.617.1 (Indijos kilmės/ Kapa)	nepakito <sup>a</sup>	6 kartai	nepakito <sup>a</sup>
B.1.617.2 (Indijos kilmės/ Delta)	nepakito <sup>a</sup>	nepakito <sup>a</sup>	nepakito <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Nepakito: ≤ 5 karto sumažėjęs jautrumas.

### Klinikinis veiksmingumas

#### COVID-19 ligos gydymas

#### COV-2067 tyrimas

COV-2067 tyrimas buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kurio metu tirtas kasirivimabo ir imdevimabo poveikis COVID-19 liga sirgusių tiriamųjų asmenų (patiriančių ligos simptomus, kai jiems kiekybinės atvirkštinės transkripcijos polimerazės grandininės reakcijos [angl. *quantitative reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-qPCR] metodu buvo aptiktas SARS-CoV-2, kai jiems papildomai nereikėjo skirti deguonies ir kai jiems buvo padidėjusi rizika būklei blogėti iki sunkios COVID-19 ligos) gydymui.

III fazės tyrimo dalies 1-ojoje kohortoje tiriamieji asmenys, kurie anksčiau nebuvo paskiepyti nuo SARS-CoV-2, per 7 dienas nuo simptomų pradžios atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes ir jiems paskirta vienkartinė intraveninė infuzija, suleidžiant 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo dozę (n = 1 347), 1 200 mg kasirivimabo ir 1 200 mg imdevimabo dozę (n = 2 036) arba placebo (n = 2 009).

III fazės tyrimo dalies 1-osios kohortos tiriamiesiems asmenims buvo nustatytas bent vienas tyrimo protokole nurodytas rizikos veiksnys pasireikšti sunkiai COVID-19 ligai (amžius > 50 metų, nutukimas apibrėžiamas kaip KMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, širdies ir kraujagyslių liga, įskaitant hipertenziją, lėtinė plaučių liga, įskaitant astmą, 1 ir 2 tipų cukrinis diabetas, lėtinė inkstų liga, įskaitant dėl kurios taikoma dializė, lėtinė kepenų liga, nėštumas ir imunosupresinė būklė).

Tiriamųjų asmenų amžiaus mediana buvo 50 metų (13,1 % asmenų buvo 65 metų ar vyresni), o 51,4 % jų buvo moteriškosios lyties. Pradiniai demografiniai duomenys ir ligos ypatybės kasirivimabo ir imdevimabo bei placebo vartojusiųjų grupėse buvo panašūs.

Pagrindinė (pirminė) vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų asmenų, kuriuos per 29 dienas prirėkė ≥ 1 kartą hospitalizuoti dėl su COVID-19 liga susijusių prižasčių arba kurie per šį laikotarpį mirė dėl bet kokių prižasčių, dalis.

**7 lentelė. III fazės tyrimo COV-2067 dalies pagrindinės vertinamosios baigties rezultatų santrauka**

	<b>1 200 mg i.v.</b>	<b>Placebas</b>	<b>2 400 mg i.v.</b>	<b>Placebas</b>
	n = 1 192	n = 1 193	n = 1 812	n = 1 790
<b>mFAS populiacijos pacientai, kuriuos per 29 dienas prireikė <math>\geq 1</math> kartą hospitalizuoti dėl su COVID-19 liga susijusių priežasčių arba kurie per šį laikotarpį mirė dėl bet kokių priežasčių</b>				
Rizikos sumažėjimas	72,5 % (p < 0,0001)		70,9 % (p < 0,0001)	
Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinį, skaičius	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

mFAS populiacija: modifikuota visos analizės (angl. *modified full analysis set*) populiacija, į kurią įtraukti tie tiriamieji asmenys, kuriems nustatytas teigiamas SARS-CoV-2 RT-qPCR tyrimo rezultatas, atsitiktinės atrankos metu tiriant nosiaryklės tepinėlių, ir kuriems buvo bent vienas rizikos veiksnys pasireikšti sunkiai COVID-19 ligai.

Laiko iki ligos simptomų išnykimo, nustatyto simptomus registruojant kasdien specialiai tyrimui sudarytame dienyne, mediana sumažėjo nuo 13 dienų placebo grupėje iki 10 dienų abi kasirivimabo ir imdevimabo dozes vartojusių pacientų grupėse (p < 0,0001).

### RECOVERY tyrimas

RECOVERY tyrimas yra tebevykstantis daugiacentris, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas, atvirasis, „platformos“ plano tyrimas, kurio metu tiriamas dėl COVID-19 hospitalizuotų tiriamųjų asmenų galimų gydymo metodų veiksmingumas ir saugumas. Į RECOVERY tyrimą buvo įtraukiami hospitalizuoti asmenys, kuriems nebuvo skiriamas papildomas gydymas deguonimi arba buvo skiriama mažos ar didelės tėkmės deguonies terapija, neinvazinė ar invazinė ventiliacija ir EKMO. Šio tyrimo metu 9 785 tiriamieji asmenys Jungtinėje Karalystėje (JK) atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo skiriama vienkartinė intraveninė 4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo infuzija bei įprastinis gydymas (n = 4 839) arba tik įprastinis gydymas (n = 4 946). Be įprastinio gydymo tiriamiesiems asmenims galėjo būti skiriama nuo 0 iki 4 papildomo gydymo būdų.

Tiriamiesiems asmenims buvo kliniškai įtariama arba laboratoriskai patvirtinta SARS-CoV-2 infekcija. Į tyrimą jie buvo įtraukiami nepriklausomai nuo to, ar reikėjo skirti pagalbinės kvėpavimo priemonės. Tyrimo pradžioje atliktų serologinių tyrimų rezultatai buvo naudojami apibūrinant analizės populiacijas.

Tyrimo pradžioje vidutinis tiriamųjų asmenų amžius buvo 62 metai (30 % asmenų buvo 70 metų ar vyresni, 11 buvo paauglių nuo  $\geq 12$  iki < 18 metų), o 63 % tiriamųjų asmenų buvo vyriškosios lyties. Pradiniai demografiniai duomenys ir ligos ypatybės kasirivimabo ir imdevimabo vartojusiųjų bei vien įprastinio gydymo grupėse buvo panašūs. Tiriamieji asmenys į šį tyrimą buvo įtraukiami tuomet, kai B.1.1.7 (alfa) atmaina buvo JK dominuojanti atmaina. Tiriamiesiems asmenims skirtos pagalbinės kvėpavimo priemonės buvo tokios: 7 % nereikėjo papildomo gydymo deguonimi, 61 % reikėjo paprasto gydymo deguonimi, 26 % buvo skirta neinvazinė ventiliacija, o 6 % skirta invazinė ventiliacija (įskaitant 17 tiriamųjų asmenų, kuriems buvo taikyta EKMO). Tarp tiriamųjų asmenų, kurie tyrimo pradžioje buvo seroneigiami, 10 % tyrimo pradžioje nereikėjo papildomo gydymo deguonimi, 66 % reikėjo paprasto gydymo deguonimi, 21 % buvo skirta neinvazinė ventiliacija, o 2 % skirta invazinė ventiliacija (įskaitant vieną tiriamąjį asmenį, kuriam buvo taikyta EKMO). Maždaug 94 % visų randomizuotų tiriamųjų asmenų įprastinio gydymo sudėtyje buvo skirta kortikosteroidų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo mirtingumas dėl bet kokios priežasties per 28 dienas tarp visų randomizuotų asmenų, kurie tyrimo pradžioje buvo seroneigiami. Rezultatai pateikti 8 lentelėje.

**8 lentelė. RECOVERY tyrimo pagrindinės vertinamosios baigties rezultatų santrauka**

	<b>4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo (į veną) kartu su įprastiniu gydymu</b>	<b>Vien įprastinis gydymas</b>
	n = 1 633	n = 1 520
<b>Mirtingumas dėl bet kokios priežasties per 28 dienas seroneigiamiems asmenims</b>		
Tiriamųjų asmenų skaičius, kurie mirė dėl bet kokios priežasties (%)	396 (24 %)	452 (30 %)
Dažnių santykis (95 % PI)	0,79 (0,69; 0,91) (p = 0,0009)	

Seroteigiamų tiriamųjų asmenų tarpe mirtingumo dėl bet kokios priežasties per 28 dienas rodmuo buvo 16 % (410 / 2 636) kasirivimabo ir imdevimabo vartojusiųjų grupėje bei 15 % (384 / 2 636) tik įprastinio gydymo grupėje (dažnių santykis 1,09 [95 % PI: 0,94; 1,25]).

Seroneigiamų  $\geq 80$  metų tiriamųjų asmenų tarpe mirtingumo dėl bet kokios priežasties per 28 dienas rodmuo buvo atitinkamai 54,5 % (126 / 231) ir 57,5 % (134 / 233) kasirivimabo ir imdevimabo vartojusiųjų grupėje bei tik įprastinio gydymo grupėje (dažnių santykis 0,97 [95 % PI: 0,76; 1,25]).

Antrinės vertinamosios baigties statistinis skaičiavimas buvo atliktas nesilaikant hierarchinės analizės, todėl vertinama kaip aprašomoji analizė.

Antrinės vertinamosios baigties rodmuo, išgyvenimas ir išrašymas iš ligoninės per 28 dienas, buvo dažniau nustatytas visų randomizuotų seroneigiamų asmenų populiacijoje, kuriems buvo skiriamas gydymas kasirivimabu ir imdevimabu, lyginant su vien įprastinio gydymo grupe (64 %, lyginant su 58 %; dažnių santykis 1,19 [95 % PI: 1,09; 1,31]), o gydymo ligoninėje trukmės mediana pirmojoje grupėje buvo 4 dienomis trumpesnė (13 dienų, lyginant su 17 dienų).

Tarp visų randomizuotų seroneigiamų asmenų, kuriems tyrimo pradžioje nebuvo skiriama invazinė mechaninė ventiliacija, gydymas kasirivimabu ir imdevimabu buvo susijęs su mažesne rizika pasireikšti būklės progresavimui iki jungtinės vertinamosios baigties, kurią sudarė invazinė mechaninė ventiliacija ar mirtis (31 %, lyginant su 37 %; rizikos santykis 0,83 [95 % PI: 0,75; 0,92]).

#### COV-2066 tyrimas

COV-2066 tyrimas buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas kliniškinis tyrimas, kurio metu tirtas kasirivimabo ir imdevimabo poveikis gydant hospitalizuotus COVID-19 liga sirgusius tiriamuosius asmenis, kuriems buvo skiriama mažos tėkmės deguonies terapija (pvz., naudojant veido kaukę ar nosies kaniulę) arba papildomas gydymas deguonimi nebuvo skiriamas. Šio II/III fazės tyrimo metu 1 197 tiriamieji asmenys, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatytas teigiamas SARS-CoV-2 RT-qPCR tyrimo rezultatas, atsitiktine tvarka santykiu 1:1:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta vienkartinė intraveninė infuzija, suleidžiant 1 200 mg kasirivimabo ir 1 200 mg imdevimabo (n = 406), 4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo (n = 398) arba placebo (n = 393); visiems tiriamiesiems asmenims kasirivimabo ir imdevimabo arba placebo buvo skiriama kartu su įprastiniu COVID-19 ligos gydymu. Bendrasis imties dydis buvo mažesnis nei planuotas, kadangi po kelių mėnesių tyrimas buvo nutrauktas anksčiau laiko dėl lėto tiriamųjų asmenų įtraukimo į tyrimą. Iš esmės, pacientams, kuriems nebuvo skiriamas papildomas gydymas deguonimi arba buvo skiriama mažos tėkmės deguonies terapija, stebėtas panašus poveikis gydant sumine 2 400 mg kasirivimabo ir imdevimabo doze arba sumine 8 000 mg kasirivimabo ir imdevimabo doze, o tai rodo nuo dozės priklausomo poveikio nebuvimą šioje populiacijoje. Atliekant veiksmingumo analizę, šias abi dozes vartojusių pacientų duomenys buvo apibendrinti, lyginant su placebo grupe.

Tyrimo pradžioje tiriamųjų asmenų amžiaus mediana buvo 62 metai (44 % asmenų buvo 65 metų ar vyresni), o 54 % tiriamųjų asmenų buvo vyriškosios lyties, 43 % tiriamųjų asmenų buvo seroneigiami, 48 % buvo seroteigiami, o 9 % serologinių tyrimų rodmenys nebuvo žinomi. Tyrimo pradžioje tiriamiesiems asmenims skirtos pagalbinės kvėpavimo priemonės buvo tokios: 44 % nereikėjo papildomo gydymo deguonimi, o 56 % buvo skiriama mažos tėkmės deguonies terapija. Iki randomizacijos įprastinio gydymo sudėtyje maždaug 33 % tiriamųjų asmenų buvo skiriama remdesiviro, o 50 % buvo skiriama sisteminio poveikio kortikosteroidų. Pradiniai demografiniai duomenys ir ligos ypatybės kasirivimabo ir imdevimabo vartojusiųjų bei placebo grupėse buvo panašūs.

Pagrindinė virusologinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pagal laiko intervalus suvidurkintas paros viremijos pokytis per 7 dienas, lyginant su pradinėmis reikšmėmis ( $\log_{10}$  kopijų/ml), išmatuotas RT-qPCR metodu nosiaryklės mėginiuose tiriamiesiems asmenims, kurie buvo seroneigiami ir kuriems klinikinio tyrimo pradžioje buvo nustatytas teigiamas SARS-CoV-2 RT-qPCR tyrimo rezultatas. Apibendrintos abejų kasirivimabo ir imdevimabo dozių grupės analizės duomenys rodo statistiškai reikšmingai sumažėjusį viremijos mažiausiųjų kvadratų vidurkio rodmenį ( $\log_{10}$  kopijų/ml), lyginant su nustatytuoju placebo grupėje ( $-0,28 \log_{10}$  kopijų/ml per parą kasirivimabo ir imdevimabo grupėje;  $p = 0,0172$ ).

Pagrindinė klinikinė vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų asmenų dalis, kurie mirė arba kuriems buvo pradėta taikyti mechaninė ventiliacija, tarp tų asmenų, kuriems buvo nustatytas teigiamas SARS-CoV-2 RT-qPCR tyrimo rezultatas.

Apibendrintos abejų kasirivimabo ir imdevimabo dozių grupės analizės duomenys rodo mažesnę tiriamųjų asmenų dalį, kurie mirė arba kuriems buvo pradėta taikyti mechaninė ventiliacija nuo 6-osios dienos iki 29-osios dienos, tarp tų asmenų, kuriems nustatyta didelė viremija, tačiau šiai vertinamajai baigčiai nebuvo pasiektas statistiškai reikšmingas rodmuo (santykinis rizikos sumažėjimas [SRS] 25,5 % [95 % PI: -16,2 %; 52,2 %];  $p = 0,2048$ ).

Apibendrintos abejų kasirivimabo ir imdevimabo dozių grupės analizės duomenys rodo 47,1 % SRS (95 % PI: 10,2 %; 68,8 %), vertinant seroneigiamų tiriamųjų asmenų dalį, kurie mirė arba kuriems buvo pradėta taikyti mechaninė ventiliacija nuo 6-osios dienos iki 29-osios dienos.

Atlikus post hoc visų randomizuotų seroneigiamų  $\geq 80$  metų tiriamųjų asmenų analizę, mirtingumo nuo 1 osios dienos iki 29 osios dienos dėl bet kokios priežasties rodmuo buvo atitinkamai 18,1 % (19 / 105 asmenų) ir 30,0% (18/60 asmenų) kasirivimabo ir imdevimabo (apibendrinant visas dozes) vartojusiųjų bei placebo grupėse (rizikos santykis 0,60 [95 % PI: 0,34; 1,06]).

### *COVID-19 ligos profilaktika*

COV-2069 tyrimas buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kurio metu po oda leidžiamų 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo dozių poveikis buvo lygintas su placebo COVID-19 ligos profilaktikai su SARS-CoV-2 infekuotais simptomus patiriančiais asmenimis kontaktavusiems namiškiams be ligos simptomų. Tiriamieji asmenys anksčiau nebuvo paskiepyti nuo SARS-CoV-2.

Tiriamieji asmenys atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta kasirivimabo ir imdevimabo arba placebo per 96 valandas po pirmojo SARS-CoV-2 diagnostinio tyrimo mėginio paėmimo infekuotam asmeniui su teigiamu rezultatu (nustatytu RT-qPCR metodu).

Į tyrimo A kohortą buvo įtraukti atsitiktinai atrinkti tiriamieji asmenys, kuriems tyrimo pradžioje nustatytas neigiamas SARS-CoV-2 RT-qPCR tyrimo rezultatas; o tiriamieji asmenys, kuriems nustatytas teigiamas SARS-CoV-2 RT-qPCR tyrimo rezultatas buvo priskirti į B kohortą.

### *A kohorta*

Pagrindinės analizės populiaciją sudarė tiriamieji asmenys, kuriems SARS-CoV-2 RT-qPCR tyrimo rezultatas buvo neigiamas ir kurie tyrimo pradžioje buvo seroneigiami. Asmenų, kurie buvo seroteigiami arba kuriems nebuvo nustatyta pradinių serologinių rodmenų ar šių duomenų trūko, duomenys nebuvo įtraukiami į pagrindinę veiksmingumo analizę.

Pagrindinės analizės populiacijos asmenų pradiniai duomenys buvo tokie: amžiaus mediana buvo 44 metai (9 % asmenų buvo 65 metų ar vyresni), o 54 % asmenų buvo moteriškosios lyties. Pradiniai demografiniai duomenys ir ligos ypatybės kasirivimabo ir imdevimabo bei placebo vartojusiųjų grupėse buvo panašūs.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų asmenų, kuriems išsivystė simptominė RT-qPCR tyrimu patvirtinta COVID-19 liga iki 29-osios tyrimo dienos, dalis. Gydant kasirivimabu ir imdevimabu, nustatytas statistiškai reikšmingas COVID-19 ligos išsivystymo rizikos sumažėjimas 81 %, lyginant su placebo grupe. Atlikus tyrimo duomenų jautrumo analizę, į kurią buvo įtraukti visi tiriamieji asmenys, kuriems klinikinio tyrimo pradžioje gautas neigiamas RT-qPCR tyrimo rezultatas, nepriklausomai nuo pradinio serologinio tyrimo rezultato, nustatytas statistiškai reikšmingas COVID-19 ligos išsivystymo rizikos sumažėjimas 82 % gydant kasirivimabu ir imdevimabu bei lyginant su placebo poveikiu.

**9 lentelė. Pagrindinė tyrimo COV-2069 A kohortos duomenų analizė**

	<b>Kasirivimabas ir imdevimabas</b> (vienkartinė 1 200 mg dozė)	<b>Placebas</b>
<b>Pagrindinės analizės populiacija: seroneigiami asmenys tyrimo pradžioje</b>	n = 753	n = 752
<b>COVID-19 ligos rizika</b>		
<b>Iki 29-osios dienos (pagrindinė vertinamoji baigtis)</b>		
Nekoreguotos rizikos sumažėjimas (koreguotas šansų santykis, p reikšmė) <sup>1</sup>	81 % (0,17; p < 0,0001)	
Asmenų, patyrusių reiškinį, skaičius	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

<sup>1</sup> Pasikliautinis intervalas (PI) su p reikšmėmis yra pagrįsti šansų santykiu (kasirivimabo ir imdevimabo grupė, lyginant su placebo grupe), apskaičiuotu naudojant logistinės regresijos modelį su fiksuotu kategoriniu gydymo grupės, amžiaus grupės (amžius metais: nuo ≥ 12 iki < 50 ir ≥ 50 metų) bei regiono (JAV, lyginant su ne JAV) poveikiu.

*B kohorta*

Pagrindinės analizės populiaciją sudarė tiriamieji asmenys, kurie nepatyrė ligos simptomų, kuriems SARS-CoV-2 RT-qPCR tyrimo rezultatas buvo teigiamas ir kurie tyrimo pradžioje buvo seroneigiami.

Pagrindinės analizės populiacijos asmenų pradiniai duomenys buvo tokie: amžiaus mediana buvo 40 metų (11 % asmenų buvo 65 metų ar vyresni), o 55 % asmenų buvo moteriškosios lyties. Pradiniai demografiniai duomenys ir ligos ypatybės kasirivimabo ir imdevimabo bei placebo vartojusiųjų grupėse buvo panašūs.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų asmenų, kuriems išsivystė RT-qPCR tyrimu patvirtinta COVID-19 liga iki 29-osios tyrimo dienos, dalis. Gydant kasirivimabu ir imdevimabu buvo nustatytas COVID-19 ligos išsivystymo rizikos sumažėjimas 31 %, lyginant su placebo poveikiu. Atlikus duomenų jautrumo analizę, į kurią buvo įtraukti visi tiriamieji asmenys, kuriems klinikinio tyrimo pradžioje gautas teigiamas RT-qPCR tyrimo rezultatas, nepriklausomai nuo pradinio serologinio tyrimo rezultato, nustatytas RT-qPCR tyrimu patvirtintos COVID-19 ligos rizikos sumažėjimas 35 % skiriant gydymą kasirivimabu ir imdevimabu bei lyginant su placebo grupe.

**10 lentelė. Pagrindinė tyrimo COV-2069 B kohortos duomenų analizė**

	<b>Kasirivimabas ir imdevimabas</b> (vienkartinė 1 200 mg dozė)	<b>Placebas</b>
<b>Pagrindinės analizės populiacija: seroneigiami asmenys tyrimo pradžioje</b>	n = 100	n = 104
<b>COVID-19 ligos rizika</b>		
<b>Bendrasis rizikos sumažėjimas iki 29-osios dienos (pagrindinė vertinamoji baigtis)</b>		
Nekoreguotos rizikos sumažėjimas (koreguotas šansų santykis, p reikšmė) <sup>1</sup>	31 % (0,54; p = 0,0380)	
Asmenų, patyrusių reiškinį, skaičius	29 (29 %)	44 (42,3 %)

<sup>1</sup> Pasikliautinis intervalas (PI) su p reikšmėmis yra pagrįsti šansų santykiu (kasirivimabo ir imdevimabo grupė, lyginant su placebo grupe), apskaičiuotu naudojant logistinės regresijos modelį su fiksuotu kategoriniu gydymo grupės, amžiaus grupės (amžius metais: nuo ≥ 12 iki < 50 ir ≥ 50 metų) bei regiono (JAV, lyginant su ne JAV) poveikiu.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Tiek kasirivimabui, tiek ir imdevimabui buvo nustatytos tiesinės ir nuo dozės priklausomos farmakokinetikos (FK) savybės, kai buvo skirtos klinikinių tyrimų metu tirtos intraveninės (nuo 150 mg iki 4 000 mg kiekvieno monokloninio antikūno) ir poodinės (300 mg ir 600 mg kiekvieno monokloninio antikūno) dozės.

Didžiausiosios koncentracijos ( $C_{max}$ ), ploto po koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu kreive nuo 0-inės iki 28-osios dienos ( $AUC_{0-28}$ ) ir koncentracijos 28-ąją dieną po dozės suvartojimo ( $C_{28}$ ) vidurkiai kasirivimabui ir imdevimabui buvo panašūs po to, kai buvo skirta arba vienkartinė intraveninė 1 200 mg dozė (po 600 mg kiekvieno monokloninio antikūno) (kasirivimabo, atitinkamai 182,7 mg/l, 1 754,9 mg·x para/l, 37,9 mg/l ir imdevimabo, atitinkamai 181,7 mg/l, 1 600,8 mg·x para/l, 27,3 mg/l), arba vienkartinė poodinė 1 200 mg dozė (po 600 mg kiekvieno monokloninio antikūno) (kasirivimabo, atitinkamai 52,5 mg/l, 1 121,7 mg·x para/l, 30,5 mg/l ir imdevimabo, atitinkamai 49,2 mg/l, 1 016,9 mg·x para/l, 25,9 mg/l).

Skiriant vienkartinę intraveninę 8 000 mg dozę (po 4 000 mg kiekvieno monokloninio antikūno) pacientams, kuriems reikia papildomo gydymo deguonimi, nustatyta, kad didžiausiosios koncentracijos ( $C_{max}$ ), ploto po koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu kreive nuo 0-inės iki 28-osios dienos ( $AUC_{0-28}$ ) ir koncentracijos 28-ąją dieną po dozės suvartojimo ( $C_{28}$ ) vidurkiai kasirivimabui ir imdevimabui buvo tokie: kasirivimabui atitinkamai 1 046 mg/l, 9 280 mg x para/l ir 165,2 mg/l, o imdevimabui atitinkamai 1 132 mg/l, 8 789 mg x para/l ir 136,2 mg/l.

Leidžiant po 300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo dozes kas mėnesį į veną ar po oda (po pradinės (įsotinamosios) 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo dozės) preekspozicinei profilaktikai, numanomo kasirivimabo ir imdevimabo mažiausiųjų koncentracijų serume, nustatytų nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, rodmens mediana yra panaši kaip ir nustatytas 29-osios dienos koncentracijos serume vidurkis, kai buvo suleista vienkartinė 1 200 mg kasirivimabo ir imdevimabo dozė po oda (600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo).

### Absorbcija

Suleidus vienkartinę kasirivimabo ir imdevimabo dozę į veną, didžiausiosios koncentracijos serume susidarė infuzijos pabaigoje. Apskaičiuotosios laiko iki didžiausiosios kasirivimabo ir imdevimabo koncentracijos serume susidarymo ( $T_{max}$ ) medianos (svyravimo ribos) po vienkartinės 600 mg kiekvieno monokloninio antikūno dozės suleidimo po oda yra 6,7 (svyravimo ribos: 3,4-13,6) paros ir 6,6 (svyravimo ribos: 3,4-13,6) paros atitinkamai kasirivimabui ir imdevimabui. Po vienkartinės 600 mg kiekvieno monokloninio antikūno dozės suleidimo po oda apskaičiuotasis biologinis kasirivimabo ir imdevimabo prieinamumas yra atitinkamai 71,8 % ir 71,7 %.

### Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize apskaičiuota, kad bendrasis kasirivimabo ir imdevimabo pasiskirstymo tūris buvo atitinkamai 7,072 litro ir 7,183 litro.

### Biotransformacija

Kadangi kasirivimabas ir imdevimabas yra humanizuoti monokloniniai IgG1 antikūnai, tikėtina, kad vykstant jų katabolizmui jie suskils į nedidelius peptidus ir amino rūgštis, panašiai kaip ir endogeninių IgG atveju.

## Eliminacija

Po 600 mg kiekvieno monokloninio antikūno dozės suleidimo nustatyti pusinės eliminacijos iš serumo laikų vidurkiai (5-asis ir 95-asis procentiliai) yra 29,8 (16,4; 43,1) paros ir 26,2 (16,9; 35,6) paros, atitinkamai kasirivimabui ir imdevimabui. Klirenso vidurkiai (5-asis ir 95-asis procentiliai) yra 0,188 (0,11; 0,30) ir 0,227 (0,15; 0,35), atitinkamai kasirivimabui ir imdevimabui.

Po 4 000 mg kiekvieno monokloninio antikūno dozės suleidimo pacientams, kuriems reikia papildomo gydymo deguonimi, nustatyti pusinės eliminacijos iš serumo laikų vidurkiai (5-asis ir 95-asis procentiliai) yra 21,9 (12,4; 36,9) paros ir 18,8 (11,7; 29,4) paros, atitinkamai kasirivimabui ir imdevimabui. Klirenso vidurkiai (5-asis ir 95-asis procentiliai) yra 0,303 (0,156; 0,514) ir 0,347 (0,188; 0,566), atitinkamai kasirivimabui ir imdevimabui.

### *Vaikų populiacija*

COVID-19 liga sirgusiems paaugliams (12 metų ir vyresniems, svėrusiems bent 40 kg, dalyvavusiems COV-2067 tyrime), kuriems buvo suleista vienkartinė 1 200 mg dozė į veną, nustatyti koncentracijų infuzijos pabaigoje ir praėjus 28 dienoms nuo dozės suleidimo vidurkiai  $\pm$  SN buvo  $172 \pm 96,9$  mg/l ir  $54,3 \pm 17,7$  mg/l kasirivimabui bei  $183 \pm 101$  mg/l ir  $45,3 \pm 13,1$  mg/l imdevimabui.

SARS-CoV-2 neinfekuotiems paaugliams (12 metų ir vyresniems, svėrusiems bent 40 kg, dalyvavusiems COV-2069 tyrime), kuriems buvo suleista vienkartinė 1 200 mg dozė po oda, nustatyti koncentracijų praėjus 28 dienoms nuo dozės suleidimo vidurkiai  $\pm$  SN buvo  $44,9 \pm 14,7$  mg/l kasirivimabui bei  $36,5 \pm 13,2$  mg/l imdevimabui.

Kasirivimabo ir imdevimabo farmakokinetinės savybės jaunesniems kaip 12 metų vaikams dar neištirtos.

Kasirivimabo ir imdevimabo farmakokinetinės savybės jaunesniems kaip 18 metų vaikams, kuriems reikia papildomo gydymo deguonimi, dar neištirtos.

### *Senyvi asmenys*

Remiantis populiacijos FK duomenų analize nebuvo nustatyta, kad amžius (nuo 18 metų iki 96 metų) būtų reikšmingas kovariantinis veiksnys kasirivimabo ir imdevimabo FK savybėms.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Nesitikima, kad kasirivimabas ir imdevimabas būtų reikšmingai eliminuojami per inkstus dėl jų molekulinio svorio (> 69 kDa).

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Nesitikima, kad kasirivimabas ir imdevimabas būtų reikšmingai eliminuojami per kepenis.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Kasirivimabo ir imdevimabo kancerogeniškumo, genotoksiškumo bei toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta. Nesitikima, kad antikūnai, tokie kaip kasirivimabas ir imdevimabas, turėtų genotoksinį ar kancerogeninį poveikį. Kryžminio audinių reaktyvumo tyrimų, naudojant suaugusių žmogaus ir beždžionių bei žmogaus vaisiaus audinius, duomenimis nenustatyta, kad kasirivimabas ir imdevimabas jungtųsi prie šių audinių.

Toksinio poveikio tyrimo su makakinių šeimos beždžionėmis duomenimis, buvo pastebėta nereikšmingų kepenų pokyčių (laikinais mažai padidėjo AST ir ALT aktyvumas).



## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

L-histidinas  
L-histidino monohidrochloridas monohidratas  
Polisorbatas 80  
Sacharozė  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

Neatidarytas flakonas: 2 metai

#### Kartu supakuoti 1 332 mg daugiadoziai flakonai

Po pirmojo pradūrimo: jeigu vaistinis preparatas iškart nesuvartojamas, flakone jį galima laikyti 16 valandų kambario temperatūroje (iki 25 °C) arba ne ilgiau kaip 48 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C). Jei laikoma ilgiau arba kitomis sąlygomis, už vaistinio preparato tinkamumą atsako vartotojas.

#### Praskiestas tirpalas intraveniniam vartojimui

Flakone esantį tirpalą prieš vartojimą reikia praskiesti. Paruoštą infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Nustatyta, kad vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 20 valandų laikant kambario temperatūroje (iki 25 °C) ir 72 valandas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu jis nedelsiant nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas; paprastai tirpalo negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent tirpalas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Jeigu infuzinio tirpalo maišelis buvo laikomas šaldytuve, prieš vartojant infuzinį maišelį reikia maždaug 30 minučių palaikyti kambario temperatūroje.

#### Švirkštų poodiniam vartojimui laikymas

Paruoštus švirkštus reikia naudoti nedelsiant. Nustatyta, kad vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 24 valandas laikant kambario temperatūroje (iki 25 °C) ir 72 valandas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje. Jeigu jis nedelsiant nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas; paprastai tirpalo negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent tirpalas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Jeigu buvo laikoma šaldytuve, prieš vartojant švirkštus reikia maždaug 10-15 minučių palaikyti kambario temperatūroje.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Nepurtyti.

Flakonus laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Ronapreve tiekiamas 20 ml skaidraus I tipo stiklo flakonuose.

### Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas, daugiadoziai flakonai

Kiekvienoje pakuotėje yra po vieną kiekvieno antikūno flakoną.

Pakuotėje yra du 20 ml skaidraus I tipo stiklo flakonai su butilo gumos kamščiu; viename flakone yra 11,1 ml tirpalo su 1 332 mg kasirivimabo, o kitame flakone yra 11,1 ml tirpalo su 1 332 mg imdevimabo.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

### Ronapreve intraveninės infuzijos paruošimas

Ronapreve turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas laikantis aseptikos sąlygų.

1. Išimkite kasirivimabo ir imdevimabo flakonus iš šaldytuvo ir prieš pradėdami ruošti leiskite sušilti iki kambario temperatūros maždaug 20 minučių.
  - Flakonų nekaitinkite.
  - Flakonų nepurtykite.
2. Kasirivimabo ir imdevimabo flakonus prieš vartojimą apžiūrėkite bei įsitikinkite, kad juose nėra matomų dalelių ir nepakitusi tirpalo spalva. Jeigu pastebite dalelių ar pakitusi tirpalo spalva, flakoną reikia išmesti ir paimti kitą flakoną.
  - Kiekviename flakone tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas.
3. Paimkite užpildytą intraveninį infuzinį maišelį (pagamintą iš polivinilchlorido [PVC] ar poliolefino [PO]), kuriame yra 50 ml, 100 ml, 150 ml arba 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo.
4. Naudodami sterilius švirkštą ir adatą įtraukite atitinkamą kasirivimabo ir imdevimabo tūrį iš kiekvieno flakono ir sušvirkškite jį į užpildytą infuzinį maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo (žr. 1-3 lentelės 4.2 skyriuje).
5. Švelniai vartydami sumaišykite infuzinį maišelį. Nepurtykite.
6. Ronapreve nėra konservantų, todėl praskiestą infuzinį tirpalą reikia suleisti nedelsiant.

### Ronapreve intraveninės infuzijos suleidimas

- Pasiruoškite rekomenduojamas priemones infuzijai:
  - polivinilchlorido (PVC), polietilenu (PE) padengto PVC arba poliuretano (PU) infuzinę sistemą;
  - sistemoje esantį arba pritvirtinamą 0,2-5 µm polietersulfono, polisulfono arba poliamido filtrą, skirtą intraveninei infuzijai.
- Pritvirtinkite infuzinę sistemą prie intraveninio infuzinio maišelio.
- Užpildykite infuzinę sistemą.
- Suleiskite visą infuzinį tirpalą iš maišelio per infuzinę pompą ar lašinę, naudodami intraveninę sistemą su steriliu sistemoje esančiu arba pritvirtinamu 0,2-5 µm polietersulfono, polisulfono arba poliamido filtru, skirtu intraveninei infuzijai.
- Paruošto infuzinio tirpalo negalima kartu leisti su jokiais kitais vaistiniais preparatais. Kasirivimabo ir imdevimabo injekcijų suderinamumas su kitais intraveniniais tirpalais ar vaistiniais preparatais, kitokiais nei 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinis tirpalas, nežinomas.
- Baigus infuziją infuzinę sistemą praplaukite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu, kas įsitikintumėte, jog buvo suleista visa dozė.
- Po intraveninės infuzijos asmenis reikia stebėti, vadovaujantis vietinėmis klinikinės praktikos rekomendacijomis.

### Ronapreve poodinės injekcijos paruošimas

Išimkite kasirivimabo ir imdevimabo flakonus iš šaldytuvo ir prieš pradėdami ruošti leiskite sušilti iki kambario temperatūros maždaug 20 minučių.

Flakonų nekaitinkite.

Flakonų nepurtykite.

Kasirivimabo ir imdevimabo flakonus prieš vartojimą apžiūrėkite bei įsitikinkite, kad juose nėra matomų dalelių ir nepakitusi tirpalo spalva. Jeigu pastebite dalelių ar pakitusi tirpalo spalva, flakoną reikia išmesti ir paimti kitą flakoną. Kiekviename flakone tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas.

1. Ronapreve reikia paruošti naudojant atitinkamą švirkštų skaičių (žr. 3 lentelę 4.2 skyriuje). Paimkite 3 ml ar 5 ml tūrio polipropileno švirkštus su *Luer* jungtimi ir 21 dydžio adatomis.
2. Naudodami sterilius švirkštą ir adatą įtraukite atitinkamą kasirivimabo ir imdevimabo tūrį iš kiekvieno flakono į atskirą švirkštą (žr. 3 lentelę 4.2 skyriuje); bendrajai 1 200 mg dozei susidarys iš viso 4 švirkštai, o bendrajai 600 mg dozei susidarys iš viso 2 švirkštai. Likusį preparatą laikykite kaip nurodyta 6.3 skyriuje.
3. Pakeiskite 21 dydžio adatą į 25 dydžio arba 27 dydžio adatą, skirtą poodinei injekcijai.
4. Šiame vaistiniame preparate konservantų, todėl paruoštus švirkštus reikia naudoti nedelsiant. Jeigu tirpalo iškart suleisti negalima, paruoštus kasirivimabo ir imdevimabo švirkštus laikykite 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 72 valandas arba kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 24 valandas. Jeigu buvo laikoma šaldytuve, prieš vartojant švirkštus reikia maždaug 10-15 minučių palaikyti kambario temperatūroje.

### Ronapreve poodinės injekcijos suleidimas

- Ronapreve 1 200 mg dozės (600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo) suleidimui paimkite 4 švirkštus (žr. 3 lentelę 4.2 skyriuje) ir pasiruoškite poodinėms injekcijoms.
- Ronapreve 600 mg dozės (300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo) suleidimui paimkite 2 švirkštus (žr. 3 lentelę 4.2 skyriuje) ir pasiruoškite poodinėms injekcijoms.
- Dėl vaistinio preparato tūrio injekcijas po oda suleiskite paeiliui skirtingose kūno vietose (viršutinėje šlaunies srityje, išorinėje žasto srityje arba pilvo srityje, vengiant 5 cm srities aplink bambą ir juosmens linijos).

### Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Būtina atidžiai laikytis toliau pateiktų nurodymų dėl švirkštų ir kitų aštrių medicinos priemonių naudojimo bei tvarkymo:

- adatų ir švirkštų niekada negalima naudoti kartotinai;
- panaudotas adatas ir švirkštus reikia išmesti į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę (nepraduriamą išmetamą talpyklę).

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1601/002

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2021 m. lapkričio 12 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Genentech, Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville  
CA 95688  
Jungtinės Valstijos

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

● **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

● **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ – Vienadozė**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekcinis ar infuzinis tirpalas  
casirivimabum / imdevimabum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename flakone yra 300 mg/2,5 ml kasirivimabo (120 mg/ml).  
Viename flakone yra 300 mg/2,5 ml imdevimabo (120 mg/ml).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas monohidratas, polisorbatas 80, sacharozė, injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis ar infuzinis tirpalas  
300 mg/2,5 ml  
Du 2,5 ml flakonai

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Leisti į veną arba po oda  
Leidžiant i.v., kasirivimabo ir imdevimabo būtina suleisti kartu  
Leidžiant s.c., kasirivimabo ir imdevimabo būtina suleisti paeiliui  
Tik vienkartiniam vartojimui

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**Laikyti šaldytuve.** Negalima užšaldyti. **Flakonų nepurtyti.** Flakonus laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1601/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**KASIRIVIMABO FLAKONO ETIKETĖ – vienadozis flakonas**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekcinis ar infuzinis tirpalas  
casirivimabum  
i.v. / s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

300 mg/2,5 ml

**6. KITA**

Būtina skirti kartu su imdevimabu

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**IMDEVIMABO FLAKONO ETIKETĖ – vienadozis flakonas**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekcinis ar infuzinis tirpalas  
imdevimabum  
i.v. / s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

300 mg/2,5 ml

**6. KITA**

Būtina skirti kartu su kasirivimabu

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ – Daugiadozė**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas  
casirivimabum / imdevimabum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename daugiadoziame flakone yra 1 332 mg/11,1 ml kasirivimabo (120 mg/ml).  
Viename daugiadoziame flakone yra 1 332 mg/11,1 ml imdevimabo (120 mg/ml).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas monohidratas, polisorbatas 80, sacharozė, injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis ar infuzinis tirpalas  
1 332 mg/11,1 ml  
2 daugiadoziai 11,1 ml flakonai

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Leisti į veną arba po oda  
Leidžiant i.v., kasirivimabo ir imdevimabo būtina suleisti kartu  
Leidžiant s.c., kasirivimabo ir imdevimabo būtina suleisti paeiliui

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**Laikyti šaldytuve.** Negalima užšaldyti. **Flakonų nepurtyti.** Flakonus laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1601/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**KASIRIVIMABO FLAKONO ETIKETĖ – daugiadozis flakonas**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas  
casirivimabum  
i.v. / s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 332 mg/11,1 ml

**6. KITA**

Būtina skirti kartu su imdevimabu

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**IMDEVIMABO FLAKONO ETIKETĖ – daugiadozis flakonas**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas  
imdevimabum  
i.v. / s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 332 mg/11,1 ml

**6. KITA**

Būtina skirti kartu su kasirivimabu



## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Ronapreve 300 mg + 300 mg injekcinis ar infuzinis tirpalas kasirivimabas ir imdevimabas (*casirivimabum / imdevimabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ronapreve ir kam jis vartojamas;
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Ronapreve
3. Kaip leidžiamas Ronapreve
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ronapreve
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Ronapreve ir kam jis vartojamas

##### Kas yra Ronapreve

Ronapreve sudėtyje yra veikliosios medžiagos kasirivimabas ir imdevimabas. Kasirivimabas ir imdevimabas yra tam tikro tipo baltymai, vadinami monokloniniais antikūnais.

##### Kam Ronapreve vartojamas

Ronapreve vartojamas COVID-19 liga sergantiems suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, gydyti, kai jiems COVID-19 ligai gydyti nereikia skirti deguonies bei, gydytojo vertinimu, jiems yra padidėjusi rizika ligai tapti sunkia.

Ronapreve vartojamas COVID-19 ligai gydyti suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, kai jiems COVID-19 ligai gydyti reikia skirti deguonies bei kai nustatytas neigiamas antikūnų (apsauginės organizmo sistemos baltymų) prieš COVID-19 tyrimo rezultatas.

Ronapreve vartojamas suaugusiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, apsaugoti nuo COVID-19 ligos.

##### Kaip veikia Ronapreve

Ronapreve prisijungia prie tam tikro ant koronaviruso paviršiaus esančio baltymo, vadinamo spyglio baltymu. Dėl to sutrikdomas viruso patekimas į Jūsų ląsteles ir viruso plitimas į kitas ląsteles.

## **2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Ronapreve**

### **Ronapreve Jums skirti draudžiama**

- jeigu yra alergija kasirivimabui, imdevimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Kaip galėdami greičiau pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, jei ši sąlyga Jums tinka.

### **Ispėjimai ir atsargumo priemonės**

- Leidžiant šio vaisto gali pasireikšti alerginių reakcijų arba reakcijų po suleidimo (infuzijos/injekcijos). Šių reakcijų požymiai išvardyti 4 skyriuje. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų kokių nors iš šių požymių ar simptomų.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams ir mažiau kaip 40 kg sveriantiems paaugliams.

### **Kiti vaistai ir Ronapreve**

**Prieš** Jums leidžiant Ronapreve, pasakykite vaisto skiriančiam gydytojui arba slaugytojui apie visus kitus Jūsų vartojamus ar neseniai vartotus vaistus.

**Po to**, kai Jums buvo suleista Ronapreve:

- pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui, kad Jums buvo skirta šio vaisto COVID-19 ligos gydymui ar profilaktikai;
- pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui, kad Jums buvo skirta šio vaisto, jeigu Jums ketinama suleisti vakcinos nuo COVID-19.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

- Taip yra todėl, kad neturima pakankamai informacijos norint būti tikriems, jog šio vaisto vartojimas nėštumo metu yra saugus.
- Šio vaisto bus skiriama tik tuomet, kai galima gydymo nauda viršys galimą riziką motinai ir negimusiam kūdikiui.

Jeigu žindote kūdikį, pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

- Taip yra todėl, kad iki šiol nežinoma, ar šio vaisto išsiskiria į motinos pieną bei koks galimas poveikis kūdikiui ar pieno gaminimuisi.
- Gydytojas padės Jums apsispręsti, ar tęsti žindymą, ar pradėti gydymą šiuo vaistu.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nesitikima, kad šis vaistas galėtų turėti įtakos gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## **3. Kaip leidžiamas Ronapreve**

### **Kokia vaisto dozė bus leidžiama?**

Rekomenduojama dozė COVID-19 ligos gydymui priklausys nuo Jūsų ligos sunkumo.

Rekomenduojama dozė COVID-19 ligos gydymui suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, kuriems nereikia skirti deguonies, yra 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo.

Rekomenduojama dozė COVID-19 ligos gydymui suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, kuriems reikia skirti deguonies, yra 4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo.

Rekomenduojama dozė COVID-19 ligos profilaktikai suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, yra 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo.

Rekomenduojama dozė ilgalaikiai COVID-19 ligos profilaktikai suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg: kaip pradinė dozė skiriama 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo, o vėlesnės dozės yra 300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo, kurių skiriama kartą kas keturias savaites.

### **Kaip leidžiamas šis vaistas?**

Kasirivimabo ir imdevimabo gali būti skiriama kartu, jų suleidžiant vienos infuzijos į veną (lašelinės) būdu per 20–60 minučių. Pacientams, kuriems nereikia skirti deguonies, šio vaisto taip pat gali būti suleidžiama paeiliui viena po kitos injekcijos po oda būdu skirtingose kūno srityse (tuo atveju, jeigu infuzijos suleidimas gali uždelsti gydymą). Gydytojas arba slaugytojas nuspręs, kiek laiko reikia stebėti Jūsų būklę po šio vaisto suleidimo. Tai svarbu tais atvejais, jeigu Jums pasireikštų kokių nors šalutinių reiškinių.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinių poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Skiriant Ronapreve buvo nustatyta toliau nurodytų šalutinių reiškinių.

#### **Reakcijos po infuzijos**

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų bet kokių alerginės reakcijos arba infuzijos metu ar po jos pasireiškiančios reakcijos požymių, kurie nurodyti toliau. Dėl to gali reikėti sumažinti infuzijos greitį arba laikinai ar visam laikui nutraukti vaisto skyrimą, o Jums gali prireikti skirti kitų vaistų šiems simptomams gydyti. Alerginės reakcijos arba su infuzija susijusių reakcijų požymiai ir simptomai gali būti tokie, kaip nurodyta toliau.

**Nedažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- pykinimas;
- šaltkrėtis;
- svaigulys;
- veido ir kaklo paraudimas;
- niežėjimas;
- nenormaliai greitas kvėpavimas;
- išbėrimas.

**Reti** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- sunki alerginė reakcija (anafilaksija);
- alerginės reakcijos;
- niežintis išbėrimas.

**Kitas pastebėtas šalutinis poveikis** (dažnis nežinomas):

- alpimas, kuris gali pasireikšti kartu su raumenų spazmais ar trūkčiojimu.

## Reakcijos po injekcijos po oda

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškų bet kokių toliau nurodytų reakcijos po injekcijos požymių.

**Dažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- injekcijos vietos paraudimas, kraujosruva, patinimas, skausmas ar niežtintis išbėrimas.

**Nedažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- svaigulys;
- padidėję limfmazgiai netoli injekcijos vietos.

**Reti** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- niežėjimas.

**Kitas pastebėtas šalutinis poveikis** (dažnis nežinomas):

- alpimas, kuris gali pasireikšti kartu su raumenų spazmais ar trūkčiojimu.

## Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Ronapreve

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Ronapreve laikys sveikatos priežiūros specialistai ligoninėje ar asmens sveikatos įstaigoje toliau nurodytomis sąlygomis.

- **Prieš vartojimą** neatidarytą Ronapreve koncentruotą tirpalą reikia laikyti šaldytuve iki kol neprireiks jo vartoti. Prieš praskiedimą koncentruotam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.
- **Po praskiedimo** Ronapreve reikia vartoti nedelsiant. Prireikus praskiesto tirpalo maišelius galima laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 72 valandas arba kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 20 valandų. Jeigu infuzinis tirpalas buvo laikomas šaldytuve, prieš vartojant jį reikia maždaug 30 minučių palaikyti kambario temperatūroje.
- Paruoštus švirkštus reikia naudoti nedelsiant. Prireikus paruoštus švirkštus galima laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 72 valandas arba kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 24 valandas. Jeigu buvo laikoma šaldytuve, prieš vartojant švirkštus reikia maždaug 10-15 minučių palaikyti kambario temperatūroje.

Nevartokite šio vaisto, jeigu flakone matoma dalelių ar pakitusi tirpalo spalva.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Ronapreve sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra kasirivimabas ir imdevimabas. Kiekviename vienadoziame 6 ml flakone yra 300 mg kasirivimabo arba 300 mg imdevimabo.

- Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas monohidratas, polisorbatas 80, sacharozė ir injekcinis vanduo.

### **Ronapreve išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Ronapreve yra injekcinis ar infuzinis tirpalas. Jis yra skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas ir yra tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 2 flakonai, po vieną flakoną kiekvienai veikliajai medžiagai.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

**España**

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

**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

**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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

---

**Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.** Išsami informacija pateikiama Preparato charakteristikų santraukoje.

### **Instrukcijos sveikatos priežiūros specialistams**

#### **Ronapreve 300 mg + 300 mg injekcinis ar infuzinis tirpalas**

**Kasirivimabo ir imdevimabo būtina suleisti kartu intraveninės infuzijos (praskiedus) būdu arba paeiliui injekcijos po oda būdu**

#### **Kasirivimabas**

Kiekviename vienadoziame flakone 2,5 ml yra 300 mg kasirivimabo (120 mg/ml) skaidraus ar šiek tiek opalinio, bespalvio ar šiek tiek gelsvo tirpalo.

#### **Imdevimabas**

Kiekviename vienadoziame flakone 2,5 ml yra 300 mg imdevimabo (120 mg/ml) skaidraus ar šiek tiek opalinio, bespalvio ar šiek tiek gelsvo tirpalo.

### **Gydymo ir profilaktikos santrauka**

Ronapreve skirtas:

- COVID-19 ligai gydyti suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, kuriems nereikia pagalbinio gydymo deguonimi ir kuriems yra padidėjusi rizika būklei blogėti iki sunkios COVID-19 ligos;
- COVID-19 ligai gydyti suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, kuriems skiriamas pagalbinis gydymas deguonimi ir nustatytas neigiamas SARS-CoV-2 antikūnų testo rezultatas;
- COVID-19 ligos profilaktikai suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg.

Priklausomai nuo klinikinės indikacijos, rekomenduojama dozė yra:

- 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo, arba
- 4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo, arba
- 300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo.

### **Intraveninės infuzijos paruošimas**

Ronapreve koncentruotą tirpalą būtina praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu laikantis aseptikos sąlygų. Nesuvarotą vaistinių preparatų ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

1. Išimkite kasirivimabo ir imdevimabo flakonus iš šaldytuvo ir prieš pradėdami ruošti leiskite sušilti iki kambario temperatūros maždaug 20 minučių. Flakonų nekaitinkite. Flakonų nepurtykite.
2. Kasirivimabo ir imdevimabo flakonus prieš vartojimą apžiūrėkite bei įsitikinkite, kad juose nėra matomų dalelių ir nepakitusi tirpalo spalva. Jeigu pastebite dalelių ar pakitusi tirpalo spalva, flakoną reikia išmesti ir paimti kitą flakoną.
  - Kiekviename flakone tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas.
3. Paimkite užpildytą intraveninę infuzinį maišelį (pagamintą iš polivinilchlorido [PV]) ar poliolefino [PO]), kuriame yra 50 ml, 100 ml, 150 ml arba 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo.



4. Naudodami sterilius švirkštą ir adatą įtraukite atitinkamą kasirivimabo ir imdevimabo tūrį iš kiekvieno flakono ir sušvirkškite jį į užpildytą infuzinį maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo (žr. 1-2 lenteles).
5. Švelniai vartydami sumaišykite infuzinį maišelį. Nepurtykite.
6. Šiame vaistiniame preparate nėra konservantų, todėl praskiestą infuzinį tirpalą reikia suleisti nedelsiant.
  - Jeigu tirpalo iškart suleisti negalima, praskiestą kasirivimabo ir imdevimabo infuzinį tirpalą laikykite 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 72 valandas arba kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 20 valandų. Jeigu infuzinis tirpalas buvo laikomas šaldytuve, prieš vartojant infuzinį maišelį reikia maždaug 30 minučių palaikyti kambario temperatūroje.

**1 lentelė. Rekomenduojamos 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo arba 300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo skiedimo ir intraveninės infuzijos instrukcijos**

Indikacija	9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu užpildyto infuzijos maišelio tūris	Ronapreve dozė	Bendras tūris 1 dozei	Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono ir suleisti į vieną 50-250 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chloridu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu užpildytą infuzinį maišelį (vėlesniam abiejų vaistinių preparatų skyrimui kartu)	Minimalus infuzijos laikas
Gydymas (pacientams, kuriems nereikia papildomo gydymo deguonimi), poekspozicinė profilaktika (vienkartinė dozė), preekspozicinė profilaktika (pradinė dozė)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo	10 ml	po 2,5 ml iš dviejų 300 mg vienadozių kasirivimabo flakonų po 2,5 ml iš dviejų 300 mg vienadozių imdevimabo flakonų	20 minučių
	250 ml				30 minučių
Preekspozicinė profilaktika (kartotinės dozės)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo	5 ml	2,5 ml iš vieno 300 mg vienadozio kasirivimabo flakono 2,5 ml iš vieno 300 mg vienadozio imdevimabo flakono	20 minučių
	250 ml				30 minučių

**2 lentelė. Rekomenduojamos 4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo skiedimo ir intraveninės infuzijos instrukcijos**

Indikacija	9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu užpildyto infuzijos maišelio tūris	Ronapreve dozė	Bendras tūris 1 dozei	Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono ir suleisti į vieną 50-250 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chloridu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu užpildytą infuzinį maišelį (vėlesniam abiejų vaistinių preparatų skyrimui kartu)	Minimalus infuzijos laikas
Gydymas (pacientams, kuriems reikia papildomo gydymo deguonimi)	250 ml*	4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo	66,6 ml	iš viso 33,3 ml kasirivimabo iš 300 mg vienadozių flakonų iš viso 33,3 ml imdevimabo iš 300 mg vienadozių flakonų	60 minučių

\* Įtraukti ir išpilti 66,6 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu iš infuzijos maišelio prieš pridėdant kasirivimabo ir imdevimabo.

**Intraveninės infuzijos suleidimas**

Ronapreve infuzinį tirpalą turi suleisti kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas laikantis aseptikos sąlygų.

- Pasiruoškite rekomenduojamas priemones infuzijai:
  - polivinilchlorido (PVC), polietilenu (PE) padengto PVC arba poliuretano (PU) infuzinę sistemą;
  - sistemoje esantį arba pritvirtinamą 0,2-5 µm polietersulfono, polisulfono arba poliamido filtrą, skirtą intraveninei infuzijai.
- Pritvirtinkite infuzinę sistemą prie intraveninio infuzinio maišelio.
- Užpildykite infuzinę sistemą.
- Suleiskite visą infuzinį tirpalą iš maišelio per infuzinę pompą ar lašinę, naudodami intraveninę sistemą su steriliu sistemoje esančiu arba pritvirtinamu 0,2-5 µm polietersulfono, polisulfono arba poliamido filtru, skirtu intraveninio infuzijai.
- Infuziją reikia suleisti per 20-60 minučių. Jeigu pacientui pasireiškia kokių nors su infuzija susijusių reiškinų ar kitų nepageidaujamų reakcijų požymių, galima sumažinti infuzijos greitį arba laikinai ar visam laikui nutraukti vaistinio preparato skyrimą.
- Paruošto infuzinio tirpalą negalima kartu leisti su jokiais kitais vaistiniais preparatais. Kasirivimabo ir imdevimabo injekcijų suderinamumas su kitais intraveniniais tirpalais ar vaistiniais preparatais, kitokiais nei 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinis tirpalas, nežinomas.
- Baigus infuziją infuzinę sistemą praplaukite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu, kas įsitikintumėte, jog buvo suleista visa dozė.

**Poodinės injekcijos paruošimas**

Išimkite kasirivimabo ir imdevimabo flakonus iš šaldytuvo ir prieš pradėdami ruošti leiskite sušilti iki kambario temperatūros maždaug 20 minučių. Flakonų nekaitinkite. Flakonų nepurtykite.

Kasirivimabo ir imdevimabo flakonus prieš vartojimą apžiūrėkite bei įsitikinkite, kad juose nėra matomų dalelių ir nepakitusi tirpalų spalva. Jeigu pastebite dalelių ar pakitusi tirpalų spalva, flakoną

reikia išmesti ir paimti kitą flakoną. Kiekviename flakone tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas.

1. Ronapreve reikia paruošti naudojant atitinkamą švirkštų skaičių (žr. 3 lentelę). Paimkite 3 ml ar 5 ml tūrio polipropileno švirkštus su *Luer* jungtimi ir 21 dydžio adatomis.
2. Naudodami sterilius švirkštą ir adatą įtraukite atitinkamą kasirivimabo ir imdevimabo tūrį iš kiekvieno flakono į atskirą švirkštą (žr. 3 lentelę); bendrajai 1 200 mg dozei susidarys iš viso 4 švirkštai, o bendrajai 600 mg dozei susidarys iš viso 2 švirkštai. Likusį preparatą laikykite kaip nurodyta.
3. Pakeiskite 21 dydžio adatą į 25 dydžio arba 27 dydžio adatą, skirtą poodinei injekcijai.
4. Šiame vaistiniame preparate konservantų, todėl paruoštus švirkštus reikia naudoti nedelsiant. Jeigu tirpalo iškart suleisti negalima, paruoštus kasirivimabo ir imdevimabo švirkštus laikykite 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 72 valandas arba kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 24 valandas. Jeigu buvo laikoma šaldytuve, prieš vartojant švirkštus reikia maždaug 10-15 minučių palaikyti kambario temperatūroje.

**3 lentelė. 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo arba 300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo injekcijos po oda paruošimas**

<b>Indikacija</b>	<b>Ronapreve dozė</b>	<b>Bendras tūris 1 dozei</b>	<b>Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono norint paruošti 4 švirkštus</b>
Gydymas (pacientams, kuriems nereikia papildomo gydymo deguonimi), preekspozicinė profilaktika (vienkartinė dozė), preekspozicinė profilaktika (pradinė dozė)	600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo	10 ml	po 2,5 ml iš dviejų 300 mg vienadozių kasirivimabo flakonų po 2,5 ml iš dviejų 300 mg vienadozių imdevimabo flakonų
<b>Indikacija</b>	<b>Ronapreve dozė</b>	<b>Bendras tūris 1 dozei</b>	<b>Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono norint paruošti 2 švirkštus</b>
Preekspozicinė profilaktika (kartotinės dozės)	300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo	5 ml	2,5 ml iš vieno 300 mg vienadozio kasirivimabo flakono 2,5 ml iš vieno 300 mg vienadozio imdevimabo flakono

**Vaisto suleidimas po oda**

- Ronapreve 1 200 mg dozės (600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo) suleidimui paimkite 4 švirkštus (žr. 3 lentelę) ir pasiruoškite poodinėms injekcijoms.
- Ronapreve 600 mg dozės (300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo) suleidimui paimkite 2 švirkštus (žr. 3 lentelę) ir pasiruoškite poodinėms injekcijoms.
- Dėl vaistinio preparato tūrio kasirivimabo ir imdevimabo po oda suleiskite paeiliui skirtingose kūno vietose (viršutinėje šlaunies srityje, išorinėje žasto srityje arba pilvo srityje, vengiant 5 cm srities aplink bambą ir juosmens linijos).

## **Būklės stebėjimas ir šalutinių reiškinių pranešimas**

- Infuzijos arba injekcijos metu bei po jų reikia stebėti pacientų būklę dėl šalutinių reiškinių pasireiškimo, vadovaujantis dabartinėmis klinikinės praktikos rekomendacijomis. Jeigu pacientui pasireiškia kokių nors su infuzija susijusių reiškinių ar kitų nepageidaujamų reiškinių požymių, galima sumažinti infuzijos greitį arba laikinai ar visam laikui nutraukti vaistinio preparato skyrimą. Jeigu pasireiškia kliniškai reikšmingos padidėjusio jautrumo reakcijos arba anafilaksijos požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nutraukti vaistinio preparato skyrimą bei pradėti skirti atitinkamų vaistų ir (arba) taikyti pagalbines priemones.
- Pranešimus apie pasireiškusius šalutinius reiškinius reikia teikti naudojantis [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **Laikymas**

- **Prieš vartojimą** kasirivimabo ir imdevimabo flakonus laikykite šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje iki kol jų prireiks. Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
- Kasirivimabo ir imdevimabo koncentratai yra skaidrūs ar šiek tiek opaliniai, bespalviai ar šiek tiek gelsvi tirpalai.
- **Prieš praskiedžiant** leiskite kasirivimabo ir imdevimabo flakonams sušilti iki kambario temperatūros (iki 25 °C).
- **Po pirmojo 6 ml flakono pradūrimo:** vaistinį preparatą reikia suvartoti iškart, o visą likusį preparatą reikia išmesti.
- **Po praskiedimo** Ronapreve reikia vartoti nedelsiant. Prireikus praskiesto tirpalo maišelius galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 20 valandų arba 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 72 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu jis nedelsiant nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas; paprastai tirpalo negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent tirpalas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas kasirivimabas ir imdevimabas (*casirivimabum / imdevimabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ronapreve ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Ronapreve
3. Kaip leidžiamas Ronapreve
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ronapreve
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Ronapreve ir kam jis vartojamas

##### Kas yra Ronapreve

Ronapreve sudėtyje yra veikliosios medžiagos kasirivimabas ir imdevimabas. Kasirivimabas ir imdevimabas yra tam tikro tipo baltymai, vadinami monokloniniais antikūnais.

##### Kam Ronapreve vartojamas

Ronapreve vartojamas COVID-19 liga sergantiems suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, gydyti, kai jiems COVID-19 ligai gydyti nereikia skirti deguonies bei, gydytojo vertinimu, jiems yra padidėjusi rizika ligai tapti sunkia.

Ronapreve vartojamas COVID-19 ligai gydyti suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, kai jiems COVID-19 ligai gydyti reikia skirti deguonies bei kai nustatytas neigiamas antikūnų (apsauginės organizmo sistemos baltymų) prieš COVID-19 tyrimo rezultatas;

Ronapreve vartojamas suaugusiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, apsaugoti nuo COVID-19 ligos.

##### Kaip veikia Ronapreve

Ronapreve prisijungia prie tam tikro ant koronaviruso paviršiaus esančio baltymo, vadinamo spyglio baltymu. Dėl to sutrikdomas viruso patekimas į Jūsų ląsteles ir viruso plitimas į kitas ląsteles.

## 2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Ronapreve

### Ronapreve Jums skirti draudžiama

- jeigu yra alergija kasirivimabui, imdevimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Kaip galėdami greičiau pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, jei ši sąlyga Jums tinka.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- Leidžiant šio vaisto gali pasireikšti alerginių reakcijų arba reakcijų po suleidimo (infuzijos/injekcijos). Šių reakcijų požymiai išvardyti 4 skyriuje. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų kokių nors iš šių požymių ar simptomų.

### Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams ir mažiau kaip 40 kg sveriantiems paaugliams.

### Kiti vaistai ir Ronapreve

**Prieš** Jums leidžiant Ronapreve, pasakykite vaisto skiriančiam gydytojui arba slaugytojui apie visus kitus Jūsų vartojamus ar neseniai vartotus vaistus.

**Po to**, kai Jums buvo suleista Ronapreve:

- pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui, kad Jums buvo skirta šio vaisto COVID-19 ligos gydymui ar profilaktikai;
- pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui, kad Jums buvo skirta šio vaisto, jeigu Jums ketinama suleisti vakcinos nuo COVID-19.

### Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

- Taip yra todėl, kad neturima pakankamai informacijos norint būti tikriems, jog šio vaisto vartojimas nėštumo metu yra saugus.
- Šio vaisto bus skiriama tik tuomet, kai galima gydymo nauda viršys galimą riziką motinai ir negimusiam kūdikiui.

Jeigu žindote kūdikį, pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

- Taip yra todėl, kad iki šiol nežinoma, ar šio vaisto išsiskiria į motinos pieną bei koks galimas poveikis kūdikiui ar pieno gaminimuisi.
- Gydytojas padės Jums apsispręsti, ar tęsti žindymą, ar pradėti gydymą šiuo vaistu.

### Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad šis vaistas galėtų turėti įtakos gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

## 3. Kaip leidžiamas Ronapreve

### Kokia vaisto dozė bus leidžiama?

Rekomenduojama dozė COVID-19 ligos gydymui priklausys nuo Jūsų ligos sunkumo.

Rekomenduojama dozė COVID-19 ligos gydymui suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, kuriems nereikia skirti deguonies, yra 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo.

Rekomenduojama dozė COVID-19 ligos gydymui suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, kuriems reikia skirti deguonies, yra 4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo.

Rekomenduojama dozė COVID-19 ligos profilaktikai suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, yra 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo.

Rekomenduojama dozė ilgalaikiai COVID-19 ligos profilaktikai suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg: kaip pradinė dozė skiriama 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo, o vėlesnės dozės yra 300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo, kurių skiriama kartą kas keturias savaites.

### **Kaip leidžiamas šis vaistas?**

Kasirivimabo ir imdevimabo gali būti skiriama kartu, jų suleidžiant vienos infuzijos į veną (lašelinės) būdu per 20-60 minučių. Pacientams, kuriems nereikia skirti deguonies, šio vaisto taip pat gali būti suleidžiama paeiliui viena po kitos injekcijos po oda būdu skirtingose kūno srityse (tuo atveju, jeigu infuzijos suleidimas gali uždelsti gydymą). Gydytojas arba slaugytojas nuspręs, kiek laiko reikia stebėti Jūsų būklę po šio vaisto suleidimo. Tai svarbu tais atvejais, jeigu Jums pasireikštų kokių nors šalutinių reiškinių.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinių poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Skiriant Ronapreve buvo nustatyta toliau nurodytų šalutinių reiškinių.

#### **Reakcijos po infuzijos**

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų bet kokių alerginės reakcijos arba infuzijos metu ar po jos pasireiškiančios reakcijos požymių, kurie nurodyti toliau. Dėl to gali reikėti sumažinti infuzijos greitį arba laikinai ar visam laikui nutraukti vaisto skyrimą, o Jums gali prireikti skirti kitų vaistų šiems simptomams gydyti. Alerginės reakcijos arba su infuzija susijusių reakcijų požymiai ir simptomai gali būti tokie, kaip nurodyta toliau.

**Nedažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- pykinimas;
- šaltkrėtis;
- svaigulys;
- veido ir kaklo paraudimas;
- niežėjimas;
- nenormaliai greitas kvėpavimas;
- išbėrimas.

**Reti** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- sunki alerginė reakcija (anafilaksija);
- alerginės reakcijos;
- niežintis išbėrimas.

**Kitas pastebėtas šalutinis poveikis** (dažnis nežinomas):

- alpimas, kuris gali pasireikšti kartu su raumenų spazmais ar trūkčiojimu.

## Reakcijos po injekcijos po oda

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškų bet kokių toliau nurodytų reakcijos po injekcijos požymių.

**Dažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- injekcijos vietos paraudimas, kraujosruva, patinimas, skausmas ar niežtintis išbėrimas.

**Nedažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- svaigulys;
- padidėję limfmazgiai netoli injekcijos vietos.

**Reti** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- niežėjimas.

**Kitas pastebėtas šalutinis poveikis** (dažnis nežinomas):

- alpimas, kuris gali pasireikšti kartu su raumenų spazmais ar trūkčiojimu.

## Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Ronapreve

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Ronapreve laikys sveikatos priežiūros specialistai ligoninėje ar asmens sveikatos įstaigoje toliau nurodytomis sąlygomis.

- **Prieš vartojimą** neatidarytą Ronapreve koncentruotą tirpalą reikia laikyti šaldytuve iki kol neprireiks jo vartoti. Prieš praskiedimą koncentruotam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.
- **Po praskiedimo** Ronapreve reikia vartoti nedelsiant. Prireikus praskiesto tirpalo maišelius galima laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 72 valandas arba kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 20 valandų. Jeigu infuzinis tirpalas buvo laikomas šaldytuve, prieš vartojant jį reikia maždaug 30 minučių palaikyti kambario temperatūroje.
- Paruoštus švirkštus reikia naudoti nedelsiant. Prireikus paruoštus švirkštus galima laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 72 valandas arba kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 24 valandas. Jeigu buvo laikoma šaldytuve, prieš vartojant švirkštus reikia maždaug 10-15 minučių palaikyti kambario temperatūroje.

Nevartokite šio vaisto, jeigu flakone matoma dalelių ar pakitusi tirpalo spalva.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Ronapreve sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra kasirivimabas ir imdevimabas. Kiekviename 20 ml daugiadoziamame flakone yra 1 332 mg kasirivimabo arba 1 332 mg imdevimabo.



- Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas monohidratas, polisorbatas 80, sacharozė ir injekcinis vanduo.

### **Ronapreve išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Ronapreve yra injekcinis ar infuzinis tirpalas. Jis yra skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas ir yra tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 2 flakonai, po vieną flakoną kiekvienai veikliajai medžiagai.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

**España**

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

**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

**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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

---

**Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.** Išsami informacija pateikiama Preparato charakteristikų santraukoje.

### **Instrukcijos sveikatos priežiūros specialistams**

#### **Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas**

**Kasirivimabo ir imdevimabo būtina suleisti kartu intraveninės infuzijos (praskiedus) būdu arba paeiliui injekcijos po oda būdu**

#### **Kasirivimabas**

Kiekviename daugiadoziame flakone 11,1 ml yra 1 332 mg kasirivimabo (120 mg/ml) skaidraus ar šiek tiek opalinio, bespalvio ar šiek tiek gelsvo tirpalo.

#### **Imdevimabas**

Kiekviename daugiadoziame flakone 11,1 ml yra 1 332 mg imdevimabo (120 mg/ml) skaidraus ar šiek tiek opalinio, bespalvio ar šiek tiek gelsvo tirpalo.

### **Gydymo ir profilaktikos santrauka**

Ronapreve skirtas:

- COVID-19 ligai gydyti suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, kuriems nereikia pagalbinio gydymo deguonimi ir kuriems yra padidėjusi rizika būklei blogėti iki sunkios COVID-19 ligos;
- COVID-19 ligai gydyti suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, kuriems skiriamas pagalbinis gydymas deguonimi ir nustatytas neigiamas SARS-CoV-2 antikūnų testo rezultatas,
- COVID-19 ligos profilaktikai suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg.

Priklausomai nuo klinikinės indikacijos, rekomenduojama dozė yra:

- 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo, arba
- 4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo, arba
- 300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo.

### **Intraveninės infuzijos paruošimas**

Ronapreve koncentruotą tirpalą būtina praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu laikantis aseptikos sąlygų. Nesuvarotą vaistinių preparatų ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

1. Išimkite kasirivimabo ir imdevimabo flakonus iš šaldytuvo ir prieš pradėdami ruošti leiskite sušilti iki kambario temperatūros maždaug 20 minučių. Flakonų nekaitinkite. Flakonų nepurtykite.
2. Kasirivimabo ir imdevimabo flakonus prieš vartojimą apžiūrėkite bei įsitikinkite, kad juose nėra matomų dalelių ir nepakitusi tirpalo spalva. Jeigu pastebite dalelių ar pakitusi tirpalo spalva, flakoną reikia išmesti ir paimti kitą flakoną.
  - Kiekviename flakone tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas.
3. Paimkite užpildytą intraveninę infuzinį maišelį (pagamintą iš polivinilchlorido [PVC] ar poliolefino [PO]), kuriame yra 50 ml, 100 ml, 150 ml arba 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo.

4. Naudodami sterilius švirkštą ir adatą įtraukite atitinkamą kasirivimabo ir imdevimabo tūrį iš kiekvieno flakono ir sušvirkškite jį į užpildytą infuzinį maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo (žr. 1-2 lenteles).
5. Švelniai vartydami sumaišykite infuzinį maišelį. Nepurtykite.
6. Šiame vaistiniame preparate nėra konservantų, todėl praskiestą infuzinį tirpalą reikia suleisti nedelsiant.
  - Jeigu tirpalo iškart suleisti negalima, praskiestą kasirivimabo ir imdevimabo infuzinį tirpalą laikykite 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 72 valandas arba kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 20 valandų. Jeigu infuzinis tirpalas buvo laikomas šaldytuve, prieš vartojant infuzinį maišelį reikia maždaug 30 minučių palaikyti kambario temperatūroje.

**1 lentelė. Rekomenduojamos 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo arba 300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo skiedimo ir intraveninės infuzijos instrukcijos**

Indikacija	9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalo užpildyto infuzijos maišelio tūris	Ronapreve dozė	Bendras tūris 1 dozei	Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono ir suleisti į vieną 50-250 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chloridu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu užpildytą infuzinį maišelį (vėlesniam abiejų vaistinių preparatų skyrimui kartu)	Minimalus infuzijos laikas
Gydymas (pacientams, kuriems nereikia papildomo gydymo deguonimi), poekspozicinė profilaktika (vienkartinė dozė), preekspozicinė profilaktika (pradinė dozė)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo	10 ml	5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio kasirivimabo flakono 5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio imdevimabo flakono	20 minučių
	250 ml				30 minučių
Preekspozicinė profilaktika (kartotinės dozės)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo	5 ml	2,5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio kasirivimabo flakono 2,5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio imdevimabo flakono	20 minučių
	250 ml				30 minučių

**2 lentelė. Rekomenduojamos 4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo skiedimo ir intraveninės infuzijos instrukcijos**

Indikacija	9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu užpildyto infuzijos maišelio tūris	Ronapreve dozė	Bendras tūris 1 dozei	Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono ir suleisti į vieną 50-250 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chloridu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu užpildytą infuzinį maišelį (vėlesniam abiejų vaistinių preparatų skyrimui kartu)	Minimalus infuzijos laikas
Gydymas (pacientams, kuriems reikia papildomo gydymo deguonimi)	250 ml*	4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo	66,6 ml	11,1 ml iš trijų 1 332 mg daugiadozių kasirivimabo flakonų 11,1 ml iš trijų 1 332 mg daugiadozių imdevimabo flakonų	60 minučių

\* Įtraukti ir išpilti 66,6 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu iš infuzijos maišelio prieš pridėdant kasirivimabo ir imdevimabo.

**Intraveninės infuzijos suleidimas**

Ronapreve infuzinį tirpalą turi suleisti kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas laikantis aseptikos sąlygų.

- Pasiruoškite rekomenduojamas priemones infuzijai:
  - polivinilchlorido (PVC), polietilenu (PE) padengto PVC arba poliuretano (PU) infuzinę sistemą;
  - sistemoje esantį arba pritvirtinamą 0,2-5 µm polietersulfono, polisulfono arba poliamido filtrą, skirtą intraveninei infuzijai.
- Pritvirtinkite infuzinę sistemą prie intraveninio infuzinio maišelio.
- Užpildykite infuzinę sistemą.
- Suleiskite visą infuzinį tirpalą iš maišelio per infuzinę pompą ar lašinę, naudodami intraveninę sistemą su steriliu sistemoje esančiu arba pritvirtinamu 0,2-5 µm polietersulfono, polisulfono arba poliamido filtru, skirtu intraveninio infuzijai.
- Infuziją reikia suleisti per 20-60 minučių. Jeigu pacientui pasireiškia kokių nors su infuzija susijusių reiškinų ar kitų nepageidaujamų reakcijų požymių, galima sumažinti infuzijos greitį arba laikinai ar visam laikui nutraukti vaistinio preparato skyrimą.
- Paruošto infuzinio tirpalu negalima kartu leisti su jokiais kitais vaistiniais preparatais. Kasirivimabo ir imdevimabo injekcijų suderinamumas su kitais intraveniniais tirpalais ar vaistiniais preparatais, kitokiais nei 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinis tirpalas, nežinomas.
- Baigus infuziją infuzinę sistemą praplaukite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu, kas įsitikintumėte, jog buvo suleista visa dozė.

**Poodinės injekcijos paruošimas**

Išimkite kasirivimabo ir imdevimabo flakonus iš šaldytuvo ir prieš pradėdami ruošti leiskite sušilti iki kambario temperatūros maždaug 20 minučių. Flakonų nekaitinkite. Flakonų nepurtykite.

Kasirivimabo ir imdevimabo flakonus prieš vartojimą apžiūrėkite bei įsitikinkite, kad juose nėra matomų dalelių ir nepakitusi tirpalų spalva. Jeigu pastebite dalelių ar pakitusi tirpalų spalva, flakoną

reikia išmesti ir paimti kitą flakoną. Kiekviename flakone tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas.

1. Ronapreve reikia paruošti naudojant atitinkamą švirkštų skaičių (žr. 3 lentelę). Paimkite 3 ml ar 5 ml tūrio polipropileno švirkštus su *Luer* jungtimi ir 21 dydžio adatomis.
2. Naudodami sterilius švirkštą ir adatą įtraukite atitinkamą kasirivimabo ir imdevimabo tūrį iš kiekvieno flakono į atskirą švirkštą (žr. 3 lentelę); bendrajai 1 200 mg dozei susidarys iš viso 4 švirkštai, o bendrajai 600 mg dozei susidarys iš viso 2 švirkštai. Likusį preparatą laikykite kaip nurodyta.
3. Pakeiskite 21 dydžio adatą į 25 dydžio arba 27 dydžio adatą, skirtą poodinei injekcijai.
4. Šiame vaistiniame preparate konservantų, todėl paruoštus švirkštus reikia naudoti nedelsiant. Jeigu tirpalo iškart suleisti negalima, paruoštus kasirivimabo ir imdevimabo švirkštus laikykite 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 72 valandas arba kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 24 valandas. Jeigu buvo laikoma šaldytuve, prieš vartojant švirkštus reikia maždaug 10-15 minučių palaikyti kambario temperatūroje.

**3 lentelė. 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo arba 300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo injekcijos po oda paruošimas**

<b>Indikacija</b>	<b>Ronapreve dozė</b>	<b>Bendras tūris 1 dozei</b>	<b>Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono norint paruošti 4 švirkštus</b>
Gydymas (pacientams, kuriems nereikia papildomo gydymo deguonimi), preekspozicinė profilaktika (vienkartinė dozė), preekspozicinė profilaktika (pradinė dozė)	600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo	10 ml	2,5 ml (2x) iš vieno 1 332 mg daugiadozio kasirivimabo flakono 2,5 ml (2x) iš vieno 1 332 mg daugiadozio imdevimabo flakono
<b>Indikacija</b>	<b>Ronapreve dozė</b>	<b>Bendras tūris 1 dozei</b>	<b>Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono norint paruošti 2 švirkštus</b>
Preekspozicinė profilaktika (kartotinės dozės)	300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo	5 ml	2,5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio kasirivimabo flakono 2,5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio imdevimabo flakono

**Vaisto suleidimas po oda**

- Ronapreve 1 200 mg dozės (600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo) suleidimui paimkite 4 švirkštus (žr. 3 lentelę) ir pasiruoškite poodinėms injekcijoms.
- Ronapreve 600 mg dozės (300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo) suleidimui paimkite 2 švirkštus (žr. 3 lentelę) ir pasiruoškite poodinėms injekcijoms.
- Dėl vaistinio preparato tūrio kasirivimabo ir imdevimabo po oda suleiskite paeiliui skirtingose kūno vietose (viršutinėje šlaunies srityje, išorinėje žasto srityje arba pilvo srityje, vengiant 5 cm srities aplink bambą ir juosmens linijos).

## **Būklės stebėjimas ir šalutinių reiškinių pranešimas**

- Infuzijos arba injekcijos metu bei po jų reikia stebėti pacientų būklę dėl šalutinių reiškinių pasireiškimo, vadovaujantis dabartinėmis klinikinės praktikos rekomendacijomis. Jeigu pacientui pasireiškia kokių nors su infuzija susijusių reiškinių ar kitų nepageidaujamų reiškinių požymių, galima sumažinti infuzijos greitį arba laikinai ar visam laikui nutraukti vaistinio preparato skyrimą. Jeigu pasireiškia kliniškai reikšmingos padidėjusio jautrumo reakcijos arba anafilaksijos požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nutraukti vaistinio preparato skyrimą bei pradėti skirti atitinkamų vaistų ir (arba) taikyti pagalbines priemones.
- Pranešimus apie pasireiškusius šalutinius reiškinius reikia teikti naudojantis [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **Laikymas**

- **Prieš vartojimą** kasirivimabo ir imdevimabo flakonus laikykite šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje iki kol jų prireiks. Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
- Kasirivimabo ir imdevimabo koncentratai yra skaidrūs ar šiek tiek opaliniai, bespalviai ar šiek tiek gelsvi tirpalai.
- **Prieš praskiedžiant** leiskite kasirivimabo ir imdevimabo flakonams sušilti iki kambario temperatūros (iki 25 °C).
- **Po pirmojo 20 ml flakono pradūrimo:** jeigu vaistinis preparatas iškart nesuvartojamas, flakone jį galima laikyti 16 valandų kambario temperatūroje (iki 25 °C) arba ne ilgiau kaip 48 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C). Jei laikoma ilgiau arba kitomis sąlygomis, už vaistinio preparato tinkamumą atsako vartotojas.
- **Po praskiedimo** Ronapreve reikia vartoti nedelsiant. Prireikus praskiesto tirpalo maišelius galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 20 valandų arba 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 72 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu jis nedelsiant nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas; paprastai tirpalo negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent tirpalas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.