

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ronapreve 300 mg + 300 mg roztwór do wstrzykiwań/infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jednorazowe fiolki zawierające 300 mg substancji czynnej zapakowane wspólnie

Każda fiolka z kazyrywymabem zawiera 300 mg kazyrywymabu w 2,5 ml (120 mg/ml).

Każda fiolka z imdewymabem zawiera 300 mg imdewymabu w 2,5 ml (120 mg/ml).

Kazyrywymab i imdewymab są dwoma rekombinowanymi ludzkimi przeciwciałami monoklonalnymi klasy IgG1 wytwarzanymi w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/infuzji.

Przejrzysty lub lekko opalizujący roztwór od bezbarwnego do bladożółtego, o pH 6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ronapreve jest wskazany do stosowania w:

- leczeniu COVID-19 u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19.
- leczeniu COVID-19 u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg otrzymujących tlenoterapię, u których test na obecność przeciwciał przeciw SARS-CoV-2 dał wynik negatywny.
- profilaktyce COVID-19 u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg.

Przy zastosowaniu produktu leczniczego Ronapreve należy wziąć pod uwagę informacje dotyczące aktywności Ronapreve wobec wariantów wirusa wzbudzających obawy. Patrz punkty 4.4 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie powinno się odbywać w warunkach zapewniających możliwość leczenia ciężkich reakcji nadwrażliwości, takich jak anafilaksja. Pacjentów należy monitorować po podaniu produktu leczniczego, zgodnie z obowiązującymi lokalnie zasadami.

Dawkowanie

Leczenie

Dawkowanie u pacjentów niewymagających tlenoterapii wynosi 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu, podawane w pojedynczej infuzji dożylniej albo we wstrzyknięciu podskórnym (patrz Tabele 1 i 3). Patrz punkty 4.4 i 5.1. Tylko tym pacjentom kazyrywymab z imdewymabem należy podać w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów COVID-19.

U pacjentów wymagających tlenoterapii (w tym wymagających terapii przy pomocy urządzeń zapewniających podaż tlenu o niskim i wysokim przepływie, wentylacji mechanicznej lub ciągłego pozaustrojowego natleniania krwi (ang. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) dawkowanie wynosi 4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu, podawane w pojedynczej infuzji dożylniej (patrz Tabela 2 Charakterystyki Produktu Leczniczego Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Patrz punkt 5.1.

Profilaktyka

Profilaktyka poekspozycyjna

Dawkowanie u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg wynosi 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu, podawanych w pojedynczej infuzji dożylniej albo we wstrzyknięciu podskórnym (patrz Tabele 1 i 3).

Kazyrywymab z imdewymabem należy podać jak najszybciej po kontakcie z osobą chorą na COVID-19.

Profilaktyka przedekspozycyjna

Dawka początkowa u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 40 kg, wynosi 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu, podawanych w pojedynczej infuzji dożylniej albo we wstrzyknięciu podskórnym (patrz Tabele 1 i 3). Kolejne dawki 300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu podawane w pojedynczej infuzji dożylniej lub we wstrzyknięciu podskórnym, mogą być podawane co 4 tygodnie, do czasu, gdy profilaktyka nie będzie już wymagana. Nie ma danych dotyczących powtarzania dawkowania po 24 tygodniach (po 6 dawkach).

Pominięcie dawki

W przypadku dawek powtarzanych w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej, w razie pominięcia dawki produktu leczniczego Ronapreve należy ją podać możliwie jak najszybciej. Następnie należy odpowiednio zmodyfikować schemat dawkowania, tak aby utrzymać właściwy odstęp pomiędzy dawkami.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kazyrywymabu i imdewymabu u dzieci w wieku <12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ronapreve jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego lub podskórnego.

Infuzja dożylna

Szczegółowa instrukcja dotycząca przygotowania i podawania produktu leczniczego Ronapreve, patrz punkt 6.6.

Tabela 1: Instrukcje dotyczące zalecanego rozcieńczania i infuzji dożylniej 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu lub 300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu

Wskazanie	Wielkość worka infuzyjnego uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%)	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiołki i wstrzyknąć do jednego worka infuzyjnego o pojemności 50-250 ml, uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) do jednoczesnego podawania	Minimalny czas infuzji
Leczenie (pacjenci niewymagający tlenoterapii), profilaktyka poekspozycyjna (pojedyncza dawka), profilaktyka przedekspozycyjna (dawka początkowa)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu	10 ml	2,5 ml roztworu z dwóch jednorazowych fiołek zawierających 300 mg kazyrywymabu 2,5 ml roztworu z dwóch jednorazowych fiołek zawierających 300 mg imdewymabu	20 minut
	250 ml	600 mg imdewymabu			30 minut

Wskazanie	Wielkość worka infuzyjnego uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%)	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiolki i wstrzyknąć do jednego worka infuzyjnego o pojemności 50-250 ml, uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) do jednoczesnego podawania	Minimalny czas infuzji
Profilaktyka przedekspozycyjna (dawka powtarzana)	50 ml, 100 ml, 150 ml,	300 mg kazyrywymabu	5 ml	2,5 ml roztworu z jednej jednorazowej fiolki zawierającej 300 mg kazyrywymabu	20 minut
	250 ml	300 mg imdewymabu		2,5 ml roztworu z jednej jednorazowej fiolki zawierającej 300 mg imdewymabu	30 minut

Tabela 2: Instrukcje dotyczące zalecanego rozcieńczenia i infuzji dożylną dawki 4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu

Wskazanie	Wielkość worka infuzyjnego uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%)	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiołki i wstrzyknąć do jednego worka infuzyjnego o pojemności 50-250 ml, uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) do jednoczesnego podawania	Minimalny czas infuzji
Leczenie (pacjenci wymagający tlenoterapii)	250 ml*	4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu	66,6 ml	33,3 ml łącznie kazyrywymabu z jednorazowych fiołek zawierających 300 mg kazyrywymabu 33,3 ml łącznie imdewymabu z jednorazowych fiołek zawierających 300 mg imdewymabu <i>Należy także zapoznać się z ChPL Ronapreve 120mg/ml + 120 mg/ml</i>	60 minut

* Przed dodaniem kazyrywymabu i imdewymabu pobrać i usunąć 66,6 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) z worka infuzyjnego

Można zmniejszyć szybkość podawania infuzji, przerwać bądź wcześniej zakończyć jej podawanie, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy związane z infuzją lub inne działania niepożądane (patrz punkt 4.4.).

Wstrzyknięcie podskórne

Szczegółowa instrukcja dotycząca przygotowania i podawania produktu leczniczego Ronapreve, patrz punkt 6.6.

Wstrzyknięcia podskórne kazyrywymabu i imdewymabu należy wykonywać kolejno w różne miejsca ciała (w górną część uda, zewnętrzną część ramienia lub w brzuch, unikając obszaru 5 cm wokół pępka oraz linii talii).

Tabela 3: Przygotowanie 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu lub 300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu do wstrzyknięć podskórnych

Wskazanie	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiolki, aby przygotować 4 strzykawki
Leczenie (pacjenci niewymagający tlenoterapii), profilaktyka poekspozycyjna (pojedyncza dawka), profilaktyka przedekspozycyjna (dawka początkowa)	600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu	10 ml	2,5 ml roztworu z dwóch jednorazowych fiolek zawierających 300 mg kazyrywymabu 2,5 ml roztworu z dwóch jednorazowych fiolek zawierających 300 mg imdewymabu
Wskazanie	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiolki, aby przygotować 2 strzykawki
Profilaktyka przedekspozycyjna (dawka powtarzana)	300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu	5 ml	2,5 ml roztworu z jednej jednorazowej fiolki zawierającej 300 mg kazyrywymabu 2,5 ml roztworu z jednej jednorazowej fiolki zawierającej 300 mg imdewymabu

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Aktywność wobec wariantów wirusa SARS-CoV-2

Decyzje dotyczące stosowania produktu leczniczego Ronapreve w leczeniu lub profilaktyce powinny uwzględniać wiedzę dotyczącą charakterystyki krążących wirusów SARS-CoV-2, w tym różnice regionalne lub geograficzne oraz dostępne informacje na temat wzorców wrażliwości na produkt leczniczy Ronapreve. Patrz punkt 5.1.

Jeżeli są dostępne dane z testów molekularnych lub sekwencjonowania, należy uwzględnić je przy wyborze leczenia przeciwwirusowego, aby wykluczyć warianty SARS-CoV-2, które wykazują zmniejszoną wrażliwość na produkt leczniczy Ronapreve.

Podawanie podskórne w leczeniu COVID-19

Skuteczność kliniczna produktu leczniczego Ronapreve podawanego podskórnie w leczeniu COVID-19 nie została oceniona w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1). Farmakokinetyka kazyrywymabu i imdewymabu w ciągu pierwszych 48 godzin po podaniu podskórnym 600 mg każdego z przeciwciał monoklonalnych wskazuje na mniejszą ekspozycję w surowicy w porównaniu z podaniem dożylnym tej samej dawki. Nie wiadomo, czy różnice w początkowej ekspozycji ogólnoustrojowej powodują

różnice w skuteczności klinicznej. Zaleca się stosowanie podskórnej drogi podania tylko wtedy, gdy podanie dożylnie nie jest możliwe i mogłoby spowodować opóźnienie leczenia.

Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja

Podczas podawania kazyrywymabu i imdewymabu obserwowano reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych istotnej klinicznie reakcji nadwrażliwości lub anafilaksji należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego i rozpocząć stosowanie odpowiednich leków i (lub) leczenia wspomagającego.

Po podaniu dożylnym i podskórnym obserwowano przypadki omdleń z drgawkami (patrz punkt 4.8). Omdlenia z drgawkami należy różnicować z napadami padaczkowymi i postępować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Reakcje związane z infuzją

Po dożylnym podaniu kazyrywymabu i imdewymabu obserwowano reakcje związane z infuzją (ang. *infusion related reactions*, IRRs).

Reakcje związane z infuzją obserwowane w badaniach klinicznych miały w większości nasilenie umiarkowane i występowały na ogół w trakcie infuzji lub w ciągu 24 godzin od infuzji. Do często zgłaszanych objawów podmiotowych i przedmiotowych tych reakcji należały nudności, dreszcze, zawroty głowy (lub omdlenia), wysypka, pokrzywka, świąd, przyspieszony oddech i uderzenia gorąca. Jednak reakcje związane z infuzją mogą występować jako ciężkie lub zagrażające życiu zdarzenia i mogą obejmować inne objawy podmiotowe i przedmiotowe.

W razie wystąpienia reakcji związanej z infuzją, infuzję można przerwać, zmniejszyć jej szybkość lub zakończyć.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji z lekami. Kazyrywymab i imdewymab są przeciwciałami monoklonalnymi, które nie są wydalane przez nerki i nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450. Z tego względu interakcje z równocześnie stosowanymi produktami leczniczymi, które są wydalane przez nerki lub które są substratami, induktorami lub inhibitorami enzymów cytochromu P450, są mało prawdopodobne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania kazyrywymabu i imdewymabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję. Wiadomo, że ludzkie przeciwciała będące immunoglobulinami klasy G1 (IgG1) przenikają przez barierę łożyskową. Nie wiadomo, czy potencjalne przenikanie kazyrywymabu i imdewymabu przez barierę łożyskową zapewnia jakiegokolwiek korzyści lecznicze lub powoduje zagrożenia dla rozwijającego się płodu. Ponieważ kazyrywymab i imdewymab są bezpośrednio ukierunkowane na białko kolca (ang. *spike protein*) SARS-CoV-2 oraz w związku z brakiem reaktywności krzyżowej z tkankami rozrodczymi lub płodowymi w badaniach reaktywności krzyżowej z tkankami, nie oczekuje się negatywnego wpływu na rozwijający się płód. Ronapreve należy stosować w czasie ciąży jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla matki i płodu, biorąc pod uwagę wszystkie powiązane czynniki zdrowotne. Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania tego produktu leczniczego, należy ją poinformować, że nie wiadomo, jakie jest potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kazyrywymab i imdewymab przenikają do mleka ludzkiego, ale wiadomo, że matczyne IgG przenikają do mleka podczas pierwszych dni po urodzeniu. Ponieważ kazyrywymab i imdewymab są bezpośrednio ukierunkowane na białko kolca SARS-CoV-2 oraz ze względu na małe wchłanianie ogólnoustrojowe po doustnym przyjęciu przeciwciał, można rozważyć podawanie produktu leczniczego Ronapreve w okresie karmienia piersią, jeśli jest to wskazane klinicznie.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ronapreve nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łącznie w badaniach klinicznych 8 596 uczestników było leczonych kazyrywymabem i imdewymabem (u 6 173 podawano je dożylnie, a u 2 423 podskórnice).

Najczęściej zgłoszonymi działaniami niepożądanymi są reakcje nadwrażliwości, które obejmują reakcje związane z infuzją (IRRs) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reactions*, ISRs).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane w Tabeli 4 są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 4: Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych zidentyfikowanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Podanie dożylne		
Zaburzenia układu immunologicznego	Anafilaksja	Rzadko
	Nadwrażliwość	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy*	Niezbyt często
	Omdlenia z drgawkami	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca*	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Przyspieszony oddech*	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności*	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd*	Niezbyt często
	Wysypka*	Niezbyt często
	Pokrzywka*	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dreszcze*	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją	Niezbyt często
Podanie podskórne		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Powiększenie węzłów chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd ^{1*}	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ¹	Często

¹ Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują rumień, świąd, wybroczyny, obrzęk, ból, tkliwość, pokrzywkę i omdlenia z drgawkami

* W niektórych przypadkach objawy reakcji związanych z infuzją i reakcji w miejscu wstrzyknięcia opisywano jako pojedyncze działania niepożądane

Dzieci i młodzież

Podanie dożylne

W badaniu RECOVERY 4 nastolatków w wieku ≥ 12 lat i < 18 lat otrzymało leczenie kazyrywymabem i imdewymabem. Profil bezpieczeństwa obserwowany w tej ograniczonej populacji był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów.

Podanie podskórne

W badaniu COV-2069, 66 uczestników (młodzież) w wieku ≥ 12 i < 18 lat otrzymało leczenie kazyrywymabem i imdewymabem. Obserwowany u nich profil bezpieczeństwa był podobny do stwierdzanego u dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano dawki do 4000 mg zarówno kazyrywymabu, jaki i imdewymabu. Brak danych dotyczących dawek przekraczających tę dawkę.

Nie jest znane swoiste antidotum do stosowania w przypadku przedawkowania kazyrywymabu i imdewymabu. Postępowanie w przypadku przedawkowania polega na zastosowaniu ogólnego leczenia wspomagającego, w tym monitorowania parametrów życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Surowice odpornościowe i immunoglobuliny, przeciwciała monoklonalne o działaniu przeciwwirusowym.

Kod ATC: J06BD07

Mechanizm działania

Kazyrywymab (IgG1κ) i imdewymab (IgG1λ) są dwoma rekombinowanymi ludzkimi przeciwciałami monoklonalnymi z niezmodyfikowanymi fragmentami Fc. Kazyrywymab i imdewymab wiążą się z niezachodzącymi na siebie epitopami domeny wiążącej receptor (ang. *receptor binding domain*, RBD) białka kolca (ang. *spike protein*) wirusa SARS-CoV-2. Zapobiega to wiązaniu się RBD z ludzkim receptorem ACE2, zapobiegając w ten sposób wnikaniu wirusa do komórek.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

W badaniu neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 w komórkach Vero E6 kazyrywymab, imdewymab oraz kazyrywymab z imdewymabem łącznie neutralizowały wirusa SARS-CoV-2 (izolat USA-WA1/2020) z wartościami EC₅₀ wynoszącymi odpowiednio 37,4 pM (0,006 µg/ml), 42,1 pM (0,006 µg/ml) i 31,0 pM (0,005 µg/ml).

Oporność

Istnieje potencjalne ryzyko niepowodzenia leczenia z powodu powstania wariantów wirusa opornych na kazyrywymab i imdewymab podawanych łącznie.

Oceniano aktywność neutralizującą kazyrywymabu stosowanego pojedynczo, imdewymabu stosowanego pojedynczo oraz kazyrywymabu i imdewymabu stosowanych łącznie wobec wariantów białka S, w tym znanych wariantów wzbudzających obawy lub zainteresowanie, wariantów zidentyfikowanych w badaniach *in vitro* nad mechanizmami ucieczki immunologicznej i wariantów określonych na podstawie dostępnych publicznie danych na temat genomu SARS-CoV-2 uzyskanych od zespołu Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID). Aktywność neutralizującą kazyrywymabu i imdewymabu wobec wariantów wzbudzających obawy lub zainteresowanie przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Dane dotyczące neutralizacji pseudotypowanych cząstek wirusopodobnych z pełną sekwencją lub z kluczowymi substytucjami wariantów białka S wirusa SARS-CoV-2 z wariantów wzbudzających obawy lub zainteresowanie* przez kazyrywymab i imdewymab stosowane pojedynczo lub łącznie

Linia wirusa z substytucjami w genie białka kolca	Najważniejsze oceniane substytucje	Zmniejszona wrażliwość na kazyrywymab i imdewymab stosowane łącznie	Zmniejszona wrażliwość na kazyrywymab stosowany pojedynczo	Zmniejszona wrażliwość na imdewymab stosowany pojedynczo
B.1.1.7 (pochodzenie z Wielkiej Brytanii/Alfa)	Pełne białko S ^a	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e
B.1.351 (pochodzenie z RPA/Beta)	Pełne białko S ^b	bez zmiany ^e	45-krotnie	bez zmiany ^e
P.1 (pochodzenie z Brazylii/Gamma)	Pełne białko S ^c	bez zmiany ^e	418-krotnie	bez zmiany ^e
B.1.427/B.1.429 (pochodzenie z Kalifornii/Epsilon)	L452R	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e
B.1.526 (pochodzenie z Nowego Jorku/Jota) ^f	E484K	bez zmiany ^e	25-krotnie	bez zmiany ^e

Linia wirusa z substytucjami w genie białka kolca	Najważniejsze oceniane substytucje	Zmniejszona wrażliwość na kazyrywymab i imdewymab stosowane łącznie	Zmniejszona wrażliwość na kazyrywymab stosowany pojedynczo	Zmniejszona wrażliwość na imdewymab stosowany pojedynczo
B.1.617.1/B.1.617.3 (pochodzenie z Indii/Kappa)	L452R+E484Q	bez zmiany ^e	7-krotnie	bez zmiany ^e
B.1.617.2/ AY.3 (pochodzenie z Indii/Delta)	L452R+T478K	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e
AY.1/AY.2 ^g (pochodzenie z Indii/Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	bez zmiany ^e	9-krotnie	bez zmiany ^e
B.1.621/B.1.621.1 (pochodzenie z Kolumbii/Mu)	R346K, E484K, N501Y	bez zmiany ^e	23-krotnie	bez zmiany ^e
C.37 (pochodzenie z Peru/Lambda)	L452Q+F490S	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omikron)	Pełne białko S ^h	>1013-krotnie	>1732-krotnie	>754-krotnie

^a Badano pseudotypowane VLP z ekspresją całego wariantu białka kolca. W tym wariacie stwierdzono następujące zmiany w stosunku do białka kolca typu dzikiego: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Badano pseudotypowane VLP z ekspresją całego wariantu białka kolca. W tym wariacie stwierdzono następujące zmiany w stosunku do białka kolca typu dzikiego: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Badano pseudotypowane VLP z ekspresją całego wariantu białka kolca. W tym wariacie stwierdzono następujące zmiany w stosunku do białka kolca typu dzikiego: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d Dla AY.1: Badano pseudotypowane VLP z ekspresją całego wariantu białka kolca. W tym wariacie stwierdzono następujące zmiany w stosunku do białka kolca typu dzikiego: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Bez zmiany: zmniejszenie wrażliwości ≤ 5 -krotnie.

^f Nie we wszystkich izolatach z linii z Nowego Jorku stwierdza się substytucję E484K (według danych z lutego 2021 r.).

^g Powszechnie znany jako „Delta plus”

^h Badano pseudotypowane VLP z ekspresją całego wariantu białka kolca. W tym wariacie stwierdzono następujące zmiany w stosunku do białka kolca typu dzikiego: 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.

*Warianty wzbudzające obawy lub zainteresowanie są zdefiniowane przez amerykańską agencję Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

W Tabeli 6 przedstawiono obszerny wykaz autentycznych wariantów wirusa SARS-CoV-2 wzbudzających obawy lub zainteresowanie, ocenianych pod kątem wrażliwości na kazyrywymab i imdewymab stosowane pojedynczo i łącznie.

Tabela 6: Dane dotyczące neutralizacji wzbudzających obawy lub zainteresowanie, autentycznych wariantów wirusa SARS-CoV-2 przez kazyrywymab i imdewymab stosowane pojedynczo lub łącznie

Linia wirusa z substytucją w genie białka kolca	Zmniejszona wrażliwość na kazyrywymab i imdewymab stosowane łącznie	Zmniejszona wrażliwość na kazyrywymab stosowany pojedynczo	Zmniejszona wrażliwość na imdewymab stosowany pojedynczo
B.1.1.7 (pochodzenie z Wielkiej Brytanii/Alfa)	bez zmiany ^a	bez zmiany ^a	bez zmiany ^a
B.1.351 (pochodzenie z RPA/Beta)	bez zmiany ^a	5-krotnie	bez zmiany ^a
P.1 (pochodzenie z Brazylii/Gamma)	bez zmiany ^a	371-krotnie	bez zmiany ^a
B.1.617.1 (pochodzenie z Indii/Kappa)	bez zmiany ^a	6-krotnie	bez zmiany ^a
B.1.617.2 (pochodzenie z Indii/Delta)	bez zmiany ^a	bez zmiany ^a	bez zmiany ^a

^a Bez zmiany: zmniejszenie wrażliwości \leq 5-krotnie.

Skuteczność kliniczna

Leczenie COVID-19

COV-2067

Badanie COV-2067 było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym oceniającym stosowanie kazyrywymabu i imdewymabu w leczeniu pacjentów z COVID-19 (pacjenci z objawami z SARS-CoV-2 wykrytym za pomocą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją [RT-qPCR]), którzy nie wymagali podawania tlenu i byli narażeni na zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci choroby.

W kohorcie 1 fazy 3 tego badania uczestnicy, którzy nie byli uprzednio zaszczepieni przeciwko SARS-CoV-2, zostali losowo przydzieleni w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów, do grup otrzymujących dożylnie pojedynczą dawkę 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu (n = 1347), 1200 mg kazyrywymabu i 1200 mg imdewymabu (n = 2036) lub placebo (n = 2009).

Uczestnicy w kohorcie 1 fazy 3 badania mieli co najmniej jeden wymieniony w protokole czynnik ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (co obejmowało wiek >50 lat, otyłość zdefiniowaną jako BMI ≥ 30 kg/m², chorobę układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienie tętnicze, przewlekłą chorobę płuc, w tym astmę, cukrzycę typu 1 i 2, przewlekłą chorobę nerek, w tym wymagającą dializoterapii, przewlekłą chorobę wątroby, ciążę i immunosupresję). Mediana wieku wynosiła 50 lat (13,1% uczestników było w wieku 65 lat lub starszych), a kobiety stanowiły 51,4% uczestników badania. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były dobrze zrównoważone we wszystkich grupach otrzymujących kazyrywymab i imdewymab oraz placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z ≥ 1 hospitalizacją związaną z COVID-19 lub zmarłych z dowolnej przyczyny do 29. dnia.

Tabela 7: Zestawienie wyników pierwszorzędownego punktu końcowego fazy 3 badania COV-2067

	1200 mg dożylnie	placebo	2400 mg dożylnie	placebo
	n = 1192	n = 1193	n = 1812	n = 1790
Pacjenci w mFAS z ≥ 1 hospitalizacją związaną z COVID-19 lub zgon do 29. dnia				
Zmniejszenie ryzyka	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Liczba pacjentów ze zdarzeniami	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: zmodyfikowany pełny zestaw analiz obejmował osoby z dodatnim wynikiem SARS-CoV-2 RT-QPCR z wymazu z nosogardła (NP) podczas randomizacji i z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka ciężkiej postaci COVID-19

Według wpisów w dzienniczku codziennych objawów opracowanym specjalnie na potrzeby badania, mediana czasu do ustąpienia objawów została zmniejszona z 13 dni u pacjentów otrzymujących placebo do 10 dni u pacjentów otrzymujących dawki kazyrywymabu i imdewymabu (p < 0,0001).

RECOVERY

RECOVERY jest trwającym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem platformowym z grupą kontrolną, prowadzonym metodą otwartej próby w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania potencjalnych terapii u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19. Do badania RECOVERY włączono hospitalizowanych uczestników na terapii bez podawania tlenu, nisko- lub wysokoprzepływowej tlenoterapii, wentylacji nieinwazyjnej lub inwazyjnej ani ECMO. W tym badaniu 9785 uczestników ze Zjednoczonego Królestwa zostało losowo przydzielonych do otrzymania pojedynczej infuzji dożylniej 4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu w skojarzeniu ze zwykle stosowanym leczeniem (n=4839) lub samego zwykle stosowanego standardowego leczenia (n=4 946; zwanego dalej samym zwykle stosowanym leczeniem). Oprócz zwykle stosowanego leczenia standardowego uczestnicy mogli otrzymywać od 0 do 4 terapii.

U uczestników występowało kliniczne podejrzenie zakażenia SARS-CoV-2 lub laboratoryjnie potwierdzone zakażenie SARS-CoV-2 i zostali oni włączeni do badania niezależnie od tego, czy wymagali wspomaganie oddychania, czy nie. Analizowane populacje zostały zdefiniowane na podstawie początkowych wyników badań serologicznych.

W punkcie początkowym średni wiek wynosił 62 lata (przy czym 30% uczestników było w wieku 70 lat lub starszych, do badania włączono 11 nastolatków w wieku od ≥ 12 do < 18 lat), a 63% uczestników stanowili mężczyźni. Początkowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były dobrze wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi przyjmującymi kazyrywymab i imdewymab lub samo zwykle stosowane leczenie. Uczestnicy byli włączani do badania w czasie, gdy w Zjednoczonym Królestwie dominującym wariantem był wariant B.1.1.7 (alfa). Wspomaganie oddychania stosowane u uczestników obejmowało: 7% uczestników bez tlenoterapii, 61% otrzymujących bierną tlenoterapię, u 26% stosowano wentylację nieinwazyjną, a u 6% – wentylację inwazyjną (w tym ECMO u 17 pacjentów). Wśród pacjentów, którzy byli seronegatywni na początku badania, 10% pacjentów nie otrzymywało tlenoterapii na początku badania, 66% otrzymywało bierną tlenoterapię, u 21% stosowano wentylację nieinwazyjną, a u 2% - wentylację inwazyjną (w tym ECMO u jednego uczestnika). Około 94% wszystkich uczestników poddanych randomizacji otrzymywało kortykosteroidy w ramach standardowego leczenia podstawowego.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była śmiertelność z dowolnej przyczyny w okresie 28 dni u wszystkich uczestników losowo przydzielonych do grup terapeutycznych, którzy na początku badania uzyskali ujemny wynik badań serologicznych. Wyniki przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8: Podsumowanie pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu RECOVERY

	4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu (dożylnie) i standardowe leczenie	Samo zwykle stosowane leczenie
	n=1 633	n=1 520
Śmiertelność z dowolnej przyczyny w okresie 28 dni u uczestników seronegatywnych		
Liczba uczestników, u których wystąpił zgon z dowolnej przyczyny (%)	396 (24%)	452 (30%)
Stosunek częstości (95% CI)	0,79 (0,69 – 0,91) (p=0,0009)	

U uczestników seropozytywnych śmiertelność z dowolnej przyczyny w okresie 28 dni wynosiła 16% (410/2 636) w grupie otrzymującej kazyrywymab z imdewymabem oraz 15% (384/2 636) w grupie otrzymującej wyłącznie zwykle stosowane leczenie (stosunek częstości 1,09 [95% CI: 0,94; 1,25]).

U uczestników seronegatywnych w wieku ≥ 80 lat śmiertelność z dowolnej przyczyny w okresie 28 dni wynosiła 54,5% (126/231) i 57,5% (134/233) odpowiednio w grupie otrzymującej kazyrywymab z imdewymabem oraz w grupie otrzymującej wyłącznie zwykle stosowane leczenie (stosunek częstości 0,97 [95% CI: 0,76; 1,25]).

Badania statystyczne drugorzędowego punktu końcowego przeprowadzono poza stosowaną hierarchią testowania i dlatego uznaje się je za opisowe.

Drugorzędowy punkt końcowy, którym był wypis ze szpitala w ciągu 28 dni, występował częściej w całej populacji uczestników seronegatywnych poddanych randomizacji, leczonych kazyrywymabem i imdewymabem w porównaniu z uczestnikami, którzy otrzymali tylko zwykle stosowane leczenie (64% w porównaniu z 58%; stosunek częstości 1,19 [95% CI: 1,09, 1,31]) z medianą czasu trwania hospitalizacji krótszą o 4 dni (13 dni w porównaniu z 17 dniami).

W całej seronegatywnej populacji uczestników losowo przydzielonych do grup terapeutycznych, która w punkcie początkowym nie otrzymywała inwazyjnej wentylacji mechanicznej, leczenie kazyrywymabem i imdewymabem wiązało się z mniejszym ryzykiem progresji do złożonego punktu końcowego, którym była inwazyjna wentylacja mechaniczna lub zgon (31% w porównaniu z 37%; stosunek ryzyka 0,83 [95% CI: 0,75; 0,92]).

COV-2066

COV-2066 było randomizowanym badaniem klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym oceniano kazyrywymab i imdewymab w leczeniu hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 podłączonych do urządzeń do niskoprzepływowej tlenoterapii (np. przez maskę twarzową lub wąsy donosowe) lub nieotrzymujących tlenoterapii. W tym badaniu fazy II/III, 1197 uczestników miało dodatni wynik testu RT-qPCR na obecność SARS-CoV-2 w punkcie początkowym i zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do otrzymania pojedynczej infuzji dożylniej 1 200 mg kazyrywymabu i 1200 mg imdewymabu (n=406), 4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu (n=398) lub placebo (n=393), przy czym wszyscy uczestnicy otrzymujący kazyrywymab i imdewymab lub placebo otrzymywali także zwykle stosowane leczenie na COVID-19. Całkowita wielkość próby była mniejsza niż przewidywana z powodu wcześniejszego zakończenia badania po kilku miesiącach niskich wskaźników rekrutacji. Ogólnie obserwowano podobne działania u uczestników nieotrzymujących tlenoterapii lub podłączonych do urządzeń niskoprzepływowej tlenoterapii otrzymujących kazyrywymab i imdewymab w dawce 2 400 mg oraz kazyrywymab i imdewymab w dawce 8 000 mg, co wskazuje na brak efektu dawki w tej populacji. Te grupy otrzymujące różne dawki zostały uwzględnione łącznie podczas porównania z grupą placebo w analizie skuteczności.

W punkcie początkowym mediana wieku wyniosła 62 lata (przy czym 44% uczestników było w wieku 65 lat lub starszych), 54% uczestników stanowili mężczyźni, 43% miało ujemny wynik badań serologicznych, 48% było serododatnich, a u 9% status serologiczny był nieznany. W punkcie początkowym wspomaganie oddychania stosowane u uczestników obejmowało: 44% uczestników bez tlenoterapii i 56% podłączonych do urządzeń do niskoprzepływowej tlenoterapii. Przed randomizacją około 33% uczestników otrzymywało remdesiwir, a 50% otrzymywało ogólnoustrojowo działające kortykosteroidy w ramach podstawowego zwykle stosowanego leczenia. Początkowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były dobrze wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi otrzymującymi kazyrywymab i imdewymab a grupą otrzymującą placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności wirusologicznej była średnia ważona w czasie (ang. time weighted average, TWA) codziennej zmiany wirēmii (\log_{10} kopii/ml) od punktu początkowego do dnia 7. włącznie, mierzonej metodą RT-qPCR z wymazów z nosogardła, u pacjentów, którzy byli seronegatywni i mieli dodatni wynik SARS-CoV-2 RT-qPCR w punkcie początkowym. Leczenie kazyrywymabem i imdewymabem w grupie otrzymującej dawki skojarzone spowodowało statystycznie znamienne zmniejszenie średniej LS wirēmii (\log_{10} kopii/ml) w porównaniu z placebo ($-0,28 \log_{10}$ kopii/ml/dobę dla kazyrywymabu i imdewymabu; $p=0,0172$).

Pierwszorzędownym klinicznym punktem końcowym był odsetek uczestników, którzy zmarli lub włączono u nich wentylację mechaniczną w grupie uczestników z dodatnim wynikiem SARS-CoV-2 RT-qPCR.

Leczenie kazyrywymabem i imdewymabem w grupie otrzymującej dawki skojarzone spowodowało zmniejszenie odsetka uczestników z wysoką wirēmią, którzy zmarli lub u których zastosowano wentylację mechaniczną w okresie od dnia 6. do dnia 29., jednak ten punkt końcowy nie osiągnął istotności statystycznej (względne zmniejszenie ryzyka [ang. relative risk reduction, RRR] 25,5% [95% CI: -16,2% . 52,2%]; $p=0,2048$).

Leczenie kazyrywymabem i imdewymabem w połączonej grupie otrzymującej dawki skojarzone spowodowało względne zmniejszenie ryzyka (RRR) 47,1% (95% CI: 10,2%, 68,8%) w odniesieniu do odsetka seronegatywnych uczestników, którzy zmarli lub u których zastosowano wentylację mechaniczną od dnia 6. do dnia 29.

W analizie *post hoc* obejmującej wszystkich zrandomizowanych seronegatywnych uczestników w wieku ≥ 80 lat śmiertelność z dowolnej przyczyny od dnia 1. do dnia 29. wyniosła 18,1% (19/105 uczestników) i 30,0% (18/60 uczestników) odpowiednio w grupie otrzymującej kazyrywymab+imdewymab (dawki skojarzone) i w grupie placebo (stosunek ryzyka 0,60 [95% CI: 0,34; 1,06]).

Profilaktyka COVID-19

COV-2069 było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym porównującym podawane podskórnym 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu z placebo w profilaktyce COVID-19 u osób bezobjawowych mających kontakt w gospodarstwie domowym z osobami zakażonymi SARS-CoV-2, u których występują objawy (przypadek indeksowy). Uczestnicy nie byli wcześniej zaszczepieni przeciwko SARS-CoV-2.

Uczestników badania przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej kazyrywymab i imdewymab lub placebo, podawane w ciągu 96 godzin od pobrania pierwszej próbki diagnostycznej, która dała pozytywny wynik (RT-qPCR) na obecność SARS-CoV-2.

Losowo przydzieleni uczestnicy z ujemnym wynikiem testu RT-qPCR na obecność SARS-CoV-2 na wizycie początkowej w badaniu zostali włączeni do kohorty A, natomiast uczestnicy z dodatnim wynikiem testu RT-qPCR na obecność SARS-CoV-2 zostali włączeni do kohorty B.

Kohorta A

Do populacji objętej analizą podstawową włączono uczestników z ujemnym wynikiem testu RT-qPCR na obecność SARS-CoV-2 i seronegatywnych na początku badania. Uczestnicy, którzy byli seropozytywni lub mieli nieokreśloną lub brakującą serologię na początku badania, zostali wykluczeni z pierwotnej analizy skuteczności.

W populacji objętej podstawową analizą w punkcie początkowym mediana wieku wynosiła 44 lata (9% uczestników było w wieku 65 lub starszych), a kobiety stanowiły 54% uczestników badania. W punkcie początkowym dane demograficzne i charakterystyka choroby były dobrze zrównoważone we wszystkich grupach otrzymujących kazyrywymab i imdewymab oraz placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek uczestników badania, u których rozwinęła się objawowa choroba COVID-19 potwierdzona testem RT-qPCR do dnia 29. Uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka rozwoju COVID-19 o 81% po leczeniu kazyrywymabem i imdewymabem w porównaniu z placebo. W analizie wrażliwości, która obejmowała wszystkich uczestników z ujemnym wynikiem RT-qPCR w punkcie początkowym, niezależnie od statusu serologicznego na początku badania, stwierdzono statystycznie istotne 82% zmniejszenie ryzyka rozwoju COVID-19 w przypadku leczenia kazyrywymabem i imdewymabem w porównaniu z placebo.

Tabela 9: Analiza pierwotna badania COV-2069, kohorta A

	Kazyrywymab i imdewymab (pojedyncza dawka 1200 mg)	Placebo
Populacja do analizy podstawowej: osoby seronegatywne na początku badania	n = 753	n = 752
Ryzyko COVID-19		
Do dnia 29. (pierwszorzędowny punkt końcowy)		
Nieskorygowane zmniejszenie ryzyka (skorygowany iloraz szans, wartość p) ¹	81% (0,17; p < 0,0001)	
Liczba osób ze zdarzeniami	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹ Przedział ufności (CI) z wartością p jest oparty na ilorazie szans (grupa kazyrywymabu i imdewymabu vs grupa placebo) przy użyciu modelu regresji logistycznej ze stałymi jednoznacznymi efektami grupy leczonej, grupy wiekowej (wiek w latach: >=12 do < 50 i >=50) oraz regionu (USA vs poza USA).

Kohorta B

Do populacji objętej analizą podstawową włączono uczestników bezobjawowych z dodatnim wynikiem testu RT-qPCR na obecność SARS-CoV-2 i seronegatywnych na początku badania.

W populacji objętej podstawową analizą w punkcie początkowym mediana wieku wynosiła 40 lat (11% uczestników było w wieku 65 lub starszych), a kobiety stanowiły 55% uczestników. W punkcie początkowym dane demograficzne i charakterystyka choroby były dobrze zrównoważone we wszystkich grupach otrzymujących kazyrywymab i imdewymab oraz placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był odsetek uczestników badania, u których rozwinęła się choroba COVID-19 potwierdzona testem RT-qPCR do dnia 29. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka rozwoju COVID-19 o 31% podczas leczenia kazyrywymabem i imdewymabem w porównaniu do placebo. W analizie wrażliwości, do której włączono wszystkich uczestników z dodatnim wynikiem testu RT-qPCR w punkcie początkowym, niezależnie od statusu serologicznego na początku badania, stwierdzono 35% zmniejszenie ryzyka COVID-19 potwierdzonej testem RT-qPCR po zastosowaniu kazyrywymabu i imdewymabu w porównaniu z placebo.

Tabela 10: Analiza pierwotna badania COV-2069, kohorta B

	kazyrywymab i imdewymab (pojedyncza dawka 1200 mg)	placebo
Populacja do analizy podstawowej: osoby seronegatywne na początku badania	n = 100	n = 104
Ryzyko COVID-19		
Zmniejszenie ryzyka ogółem do dnia 29. (pierwszorzędowy punkt końcowy)		
Nieskorygowane zmniejszenie ryzyka (skorygowany iloraz szans, wartość p) ¹	31% (0,54; p = 0,0380)	
Liczba osób ze zdarzeniami	29 (29%)	44 (42,3%)

¹ Przedział ufności (CI) z wartością p jest oparty na ilorazie szans (grupa kazyrywymabu i imdewymabu vs grupa placebo) przy użyciu modelu regresji logistycznej ze stałymi jednoznacznymi efektami grupy leczonej, grupy wiekowej (wiek w latach: >=12 do < 50 i >=50) oraz regionu (USA vs poza USA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Zarówno kazyrywymab, jak i imdewymab wykazywały liniową, proporcjonalną do dawki farmakokinetykę w zakresie dawek podawanych dożylnie (150 do 4000 mg każdego przeciwciała monoklonalnego) i podskórnie (300 i 600 mg każdego przeciwciała monoklonalnego) ocenianych w badaniach klinicznych.

Średnie stężenie maksymalne (C_{max}), pole pod krzywą w okresie od 0 do 28 dni (AUC_{0-28}) oraz stężenie po 28 dniach od podania (C_{28}) w odniesieniu do kazyrywymabu i imdewymabu były porównywalne po podaniu pojedynczej dawki 1200 mg (po 600 mg każdego przeciwciała monoklonalnego) dożylnie (odpowiednio 182,7 mg/l, 1754,9 mg.dobę/l, 37,9 mg/l dla kazyrywymabu i odpowiednio 181,7 mg/l, 1 600,8 mg.dobę/l, 27,3 mg/l dla imdewymabu) lub pojedynczej dawki 1200 mg (po 600 mg każdego przeciwciała monoklonalnego) podskórnie (odpowiednio 52,5 mg/l, 1121,7 mg.dobę/l, 30,5 mg/l dla kazyrywymabu i odpowiednio 49,2 mg/l, 1016,9 mg.dobę/l, 25,9 mg/l dla imdewymabu).

W schemacie dożylnego podawania dawki 8000 mg (4000 mg każdego przeciwciała monoklonalnego) pacjentom wymagającym tlenoterapii, średnie maksymalne stężenie (C_{max}), pole pod krzywą w okresie od dnia 0. do dnia 28. (AUC_{0-28}) i stężenie po 28 dniach od podania dawki (C_{28}) kazyrywymabu i imdewymabu wynosiły odpowiednio 1 046 mg/l, 9 280 mg.dobę/l, 165,2 mg/l dla kazyrywymabu i odpowiednio 1 132 mg/l, 8 789 mg.dobę/l i 136,2 mg/l dla imdewymabu, po podaniu pojedynczej dawki dożylniej.

W przypadku profilaktyki przedekspozycyjnej z zastosowaniem schematów z dożylnym i podskórnym podaniem raz na miesiąc dawki po 300 mg kazyrywymabu i imdewymabu po przyjęciu dawki początkowej (nasycającej) po 600 mg kazyrywymabu i imdewymabu, mediany przewidywanego najmniejszego stężenia kazyrywymabu i imdewymabu w surowicy w stanie stacjonarnym są podobne do obserwowanych średnich stężeń w surowicy w dniu 29. po podskórnym podaniu pojedynczej dawki kazyrywymabu i imdewymabu wynoszącej 1200 mg (600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu).

Wchłanianie

Kazyrywymab i imdewymab podawane w pojedynczej dawce dożylniej osiągają maksymalne stężenia w surowicy pod koniec infuzji. Wartości oszacowane mediany (zakres) czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia kazyrywymabu i imdewymabu w surowicy (T_{max}) po podskórnym podaniu pojedynczej dawki po 600 mg każdego przeciwciała monoklonalnego wynoszą 6,7 (zakres 3,4–13,6) dni i 6,6 (zakres 3,4–13,6) dni odpowiednio dla kazyrywymabu i imdewymabu. Po podskórnym podaniu każdego przeciwciała monoklonalnego w postaci pojedynczej dawki po 600 mg, szacowana biodostępność kazyrywymabu i imdewymabu wynosiła odpowiednio 71,8% i 71,7%.

Dystrybucja

Całkowita objętość dystrybucji oszacowana w analizie farmakokinetyki populacyjnej wynosiła 7,072 l i 7,183 l odpowiednio dla kazyrywymabu i imdewymabu.

Metabolizm

Spodziewane jest, że kazyrywymab i imdewymab, jako ludzkie przeciwciała monoklonalne IgG1, są rozkładane na małe peptydy i aminokwasy poprzez szlaki kataboliczne w taki sam sposób, jak endogenna IgG.

Eliminacja

Średnie (5., 95. percentyl) okresy półtrwania w fazie eliminacji z surowicy po podaniu dawki 600 mg każdego z przeciwciał monoklonalnych wynosiły 29,8 (16,4; 43,1) dni i 26,2 (16,9; 35,6) dni, odpowiednio dla kazyrywymabu i imdewymabu. Wartości średniego klirensu (5. i 95. percentyl) wynosiły 0,188 (0,11; 0,30) oraz 0,227 (0,15; 0,35) odpowiednio dla kazyrywymabu i imdewymabu.

U pacjentów wymagających tlenoterapii średnie (5. i 95. percentyl) okresy półtrwania eliminacji z surowicy po podaniu dawki po 4000 mg każdego przeciwciała monoklonalnego wyniosły 21,9 (12,4; 36,9) dnia i 18,8 (11,7; 29,4) dnia, odpowiednio dla kazyrywymabu i imdewymabu. Wartości średniego klirensu (5. i 95. percentyl) wynosiły 0,303 (0,156; 0,514) oraz 0,347 (0,188; 0,566) odpowiednio dla kazyrywymabu i imdewymabu.

Dzieci i młodzież

U młodzieży z COVID-19 (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 40 kg w badaniu COV-2067) otrzymującej pojedynczą dawkę dożylną 1200 mg, średnie \pm SD stężenie na koniec infuzji i 28 dni po podaniu wynosiło $172 \pm 96,9$ mg/l i $54,3 \pm 17,7$ mg/l dla kazyrywymabu oraz 183 ± 101 mg/l i $45,3 \pm 13,1$ mg/l dla imdewymabu.

U młodzieży niezakażonej wirusem SARS-CoV-2 (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 40 kg w badaniu COV-2069), która otrzymała pojedynczą dawkę podskórną 1200 mg, średnie \pm SD stężenie po 28 dniach od przyjęcia dawki wynosiło $44,9 \pm 14,7$ mg/l dla kazyrywymabu i $36,5 \pm 13,2$ mg/l dla imdewymabu.

Nie ustalono dotychczas farmakokinetyki kazyrywymabu i imdewymabu u dzieci w wieku < 12 lat.

Nie ustalono dotychczas farmakokinetyki kazyrywymabu i imdewymabu u dzieci w wieku < 18 lat, które wymagały tlenoterapii.

Pacjenci w podeszłym wieku

W analizie PK populacyjnej wiek (od 18 do 96 lat) nie został zidentyfikowany jako istotny czynnik wpływający na PK kazyrywymabu czy imdewymabu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest spodziewane, by kazyrywymab i imdewymab były w istotnym stopniu eliminowane przez nerki ze względu na ich masę cząsteczkową (> 69 kDa).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest spodziewane, by kazyrywymab i imdewymab były w istotnym stopniu eliminowane przez wątrobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań kazyryzwymabu i imdewymabu dotyczących rakotwórczości, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród. Nie jest spodziewane, by przeciwciała takie jak kazyrywymab i imdewymab wykazywały działanie genotoksyczne lub rakotwórcze. Nie wykryto wiązania w badaniach krzyżowych reakcji tkankowych z kazyrywymabem i imdewymabem z użyciem tkanek dorosłych ludzi i małp oraz tkanek ludzkich płodów.

W badaniu toksykologicznym na małpach (*Cynomolgus*) zaobserwowano nieszkodliwe zmiany parametrów wątrobowych (niewielkie, przemijające zwiększenia aktywności AspAT i AlAT).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyliny chlorowodorek jednowodny
polisorbat 80
sacharoza
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 2 lata

Jednorazowe fiolki zawierające 300 mg substancji czynnej zapakowane wspólnie

Po pierwszym przebicciu korka produkt leczniczy należy zużyć natychmiast, a wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć.

Rozcieńczony roztwór do podawania dożylnego

Roztwór w fiolce wymaga rozcieńczenia przed podaniem. Przygotowany roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu leczniczego w trakcie przechowywania przez 20 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C) i przez 72 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu leczniczego przed podaniem odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. W przypadku przechowywania w lodówce worek do infuzji dożylny należy doprowadzić do temperatury pokojowej, wyjmując go z lodówki około 30 minut przed podaniem.

Przechowywanie strzykawek do podania podskórnego

Zawartość przygotowanych strzykawek należy podać natychmiast. Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu leczniczego w trakcie przechowywania przez 24 godziny w temperaturze pokojowej (do 25°C) i przez 72 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu leczniczego przed podaniem odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie nastąpiło w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. W przypadku przechowywania w lodówce strzykawki należy doprowadzić do temperatury pokojowej, wyjmując je z lodówki około 10–15 minut przed podaniem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Nie wstrząsać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Ronapreve jest dostępny w fiołkach z przezroczystego szkła typu I o pojemności 6 ml.

Ronapreve 300 mg + 300 mg roztwór do wstrzykiwań/infuzji, fiołki jednorazowe

Każde pudełko tekturowe zawiera 1 fiołkę każdego z przeciwciał:

Opakowanie z dwiema fiołkami z przezroczystego szkła typu I o pojemności 6 ml z korkiem z gumy butylowej, z których jedna fiołka zawiera 2,5 ml roztworu kazyrywymabu w dawce 300 mg, a druga fiołka zawiera 2,5 ml roztworu imdewymabu w dawce 300 mg.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie produktu leczniczego Ronapreve do infuzji dożyłnej

Produkt leczniczy Ronapreve powinien być przygotowany przez fachowy personel medyczny stosujący technikę aseptyczną:

1. Wyjąć fiołki z kazyrywymabem i imdewymabem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej na około 20 minut przed przygotowaniem.
 - Nie wystawiać na bezpośrednie działanie wysokiej temperatury.
 - Nie wstrząsać fiołkami.
2. Fiołki z kazyrywymabem i imdewymabem należy obejrzeć przed podaniem, aby upewnić się, że nie zawierają żadnych widocznych cząstek stałych oraz że roztwór nie zmienił zabarwienia. W razie zauważenia widocznych cząstek stałych lub zmiany koloru roztworu fiołkę należy wyrzucić i wymienić na nową.
 - Roztwór w każdej fiołce powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego.
3. Uzyskać napełniony worek do infuzji dożylnych (wykonany z polichlorku winylu [PVC] lub poliolefin [PO]), zawierający 50 ml, 100 ml, 150 ml lub 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

4. Używając sterylnej strzykawki i igły, pobrać odpowiednią objętość roztworu kazyrywymabu i imdewymabu z każdej odpowiedniej fiołki i wstrzyknąć do napełnionego worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 4.2, Tabela 1).
5. Delikatnie wymieszać zawartość worka do infuzji poprzez odwracanie go. Nie wstrząsać.
6. Produkt leczniczy Ronapreve nie zawiera środków konserwujących, w związku z tym rozcieńczony roztwór do infuzji należy podać natychmiast.

Podawanie produktu leczniczego Ronapreve w infuzji dożylniej

- Zgromadzić zalecone materiały do infuzji:
 - Zestaw do infuzji z polichlorku winylu (PVC), PVC powlekanego polietylenem (PE) lub poliuretanu (PU)
 - Filtr końcowy obecny na stałe lub dołączany do zestawu infuzyjnego, o wielkości porów od 0,2 µm do 5 µm, z polieterosulfonu, polisulfonu lub poliamidu, do podań dożylnych.
- Podłączyć zestaw do infuzji do worka infuzyjnego.
- Napełnić zestaw do infuzji.
- Podać cały roztwór do infuzji znajdujący się w worku z użyciem pompy lub grawitacyjnie za pośrednictwem linii dożylniej zawierającej jałowy filtr końcowy obecny na stałe lub dołączany do zestawu infuzyjnego, o wielkości porów od 0,2 µm do 5 µm, z polieterosulfonu, polisulfonu lub poliamidu, do podań dożylnych.
- Przygotowanego roztworu do infuzji nie należy podawać równocześnie z żadnym innym produktem leczniczym. Nie wiadomo, czy kazyrywymab i imdewymab do wstrzykiwań wykazuje zgodność farmaceutyczną z roztworami dożylnymi i produktami leczniczymi innymi niż roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).
- Po zakończeniu infuzji przepłukać cewniki roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%), aby zapewnić podanie wymaganej dawki.
- Pacjentów należy monitorować po podaniu infuzji dożylniej, zgodnie z obowiązującymi lokalnie wytycznymi.

Przygotowanie produktu leczniczego Ronapreve do wstrzyknięcia podskórnego

Wyjąć fiołki z kazyrywymabem i imdewymabem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej przez około 20 minut przed przygotowaniem.

Nie wystawiać na bezpośrednie działanie wysokiej temperatury.

Nie wstrząsać fiołek.

Fiołki z kazyrywymabem i imdewymabem należy obejrzeć przed podaniem, aby upewnić się, że nie zawierają żadnych widocznych cząstek stałych oraz że roztwór nie zmienił zabarwienia. W razie zauważenia widocznych cząstek stałych lub zmiany koloru roztworu fiołkę należy wyrzucić i wymienić na nową. Roztwór w każdej fiołce powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego.

1. Produkt leczniczy Ronapreve należy przygotować z użyciem właściwej liczby strzykawek (patrz punkt 4.2, Tabela 3). Przygotować polipropylenowe strzykawki o pojemności 3 ml lub 5 ml z końcówką typu luer i z igłami transferowymi o rozmiarze 21G.
2. Używając sterylnej igły i strzykawki, pobrać odpowiednią objętość roztworu kazyrywymabu i imdewymabu z każdej odpowiedniej fiołki do oddzielnych strzykawek (patrz punkt 4.2, Tabela 3), tak aby uzyskać łącznie 4 strzykawki w przypadku łącznej całkowitej dawki 1200 mg i 2 strzykawki w przypadku łącznej całkowitej dawki 600 mg. Przechowywać wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego zgodnie z zaleceniami w punkcie 6.3.
3. Wymienić igłę transferową 21G na igłę 25G lub 27G do wstrzykiwań podskórnych.

4. Ten produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących, w związku z tym zawartość przygotowanych strzykawkę należy podać natychmiast. Jeżeli natychmiastowe podanie nie jest możliwe, przechowywać przygotowany roztwór kazyrywymabu i imdewymabu w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż 72 godziny i w temperaturze pokojowej do 25°C nie dłużej niż 24 godziny. W przypadku przechowywania w lodówce strzykawkę należy doprowadzić do temperatury pokojowej, wyjmując je z lodówki około 10–15 minut przed podaniem.

Podawanie produktu leczniczego Ronapreve we wstrzyknięciu podskórnym

- W celu podania produktu leczniczego Ronapreve w dawce 1200 mg (600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu) zebrać 4 strzykawkę (patrz punkt 4.2, Tabela 3) i przygotować je do wstrzyknięć podskórnych.
- W celu podania produktu leczniczego Ronapreve w dawce 600 mg (300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu) zebrać 2 strzykawkę (patrz punkt 4.2, Tabela 3) i przygotować je do wstrzyknięć podskórnych.
- Ze względu na objętość, podawać kolejno wstrzyknięcia podskórne, każde w inne miejsca ciała (w górną część uda, zewnętrzną część ramienia lub w brzuch, unikając obszaru 5 cm wokół pępka i linii talii).

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Należy ściśle przestrzegać poniższych zaleceń dotyczących stosowania i utylizacji strzykawkę i innych ostrych narzędzi medycznych:

- Nigdy nie należy ponownie używać raz wykorzystanych igieł i strzykawkę.
- Wszystkie zużyte igły i strzykawkę należy umieścić w pojemniku na ostre odpady (jednorazowy pojemnik odporny na przekłucie).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1601/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopada 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Wielodawkowe fiolki zawierające 1332 mg substancji czynnej zapakowane wspólnie

Każda fiolka wielodawkowa z kazyrywymabem zawiera 1332 mg kazyrywymabu w 11,1 ml (120 mg/ml).

Każda fiolka wielodawkowa z imdewymabem zawiera 1332 mg imdewymabu w 11,1 ml (120 mg/ml).

Kazyrywymab i imdewymab są dwoma rekombinowanymi ludzkimi przeciwciałami monoklonalnymi klasy IgG1 wytwarzanymi w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/infuzji.

Przejrzysty lub lekko opalizujący roztwór od bezbarwnego do bladożółtego, o pH 6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ronapreve jest wskazany do stosowania w:

- leczeniu COVID-19 u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19.
- leczeniu COVID-19 u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg otrzymujących tlenoterapię, u których test na obecność przeciwciał przeciw SARS-CoV-2 dał wynik negatywny.
- profilaktyce COVID-19 u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg.

Przy zastosowaniu produktu leczniczego Ronapreve należy wziąć pod uwagę informacje dotyczące aktywności Ronapreve wobec wariantów wirusa wzbudzających obawy. Patrz punkty 4.4 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie powinno się odbywać w warunkach zapewniających możliwość leczenia ciężkich reakcji nadwrażliwości, takich jak anafilaksja. Pacjentów należy monitorować po podaniu produktu leczniczego, zgodnie z obowiązującymi lokalnie zasadami.

Dawkowanie

Leczenie

Dawkowanie u pacjentów niewymagających tlenoterapii wynosi 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu, podawane w pojedynczej infuzji dożylniej albo we wstrzyknięciu podskórnym (patrz Tabele 1 i 3). Patrz punkty 4.4 i 5.1. Tylko tym pacjentom kazyrywymab z imdewymabem należy podać w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów COVID-19.

U pacjentów wymagających tlenoterapii (w tym wymagających terapii przy pomocy urządzeń zapewniających podaż tlenu o niskim i wysokim przepływie, wentylacji mechanicznej lub ciągłego pozaustrojowego natleniania krwi (ang. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) dawkowanie wynosi 4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu, podawane w pojedynczej infuzji dożylniej (patrz Tabela 2 Charakterystyki Produktu Leczniczego Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Patrz punkt 5.1.

Profilaktyka

Profilaktyka poekspozycyjna

Dawkowanie u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg wynosi 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu, podawanych w pojedynczej infuzji dożylniej albo we wstrzyknięciu podskórnym (patrz Tabele 1 i 3).

Kazyrywymab z imdewymabem należy podać jak najszybciej po kontakcie z osobą chorą na COVID-19.

Profilaktyka przedekspozycyjna

Dawka początkowa u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 40 kg, wynosi 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu, podawanych w pojedynczej infuzji dożylniej albo we wstrzyknięciu podskórnym (patrz Tabele 1 i 3). Kolejne dawki 300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu w podawane w pojedynczej infuzji dożylniej lub wstrzyknięciu podskórnym, mogą być podawane co 4 tygodnie, do czasu, gdy profilaktyka nie będzie już wymagana. Nie ma danych dotyczących powtarzania dawkowania po 24 tygodniach (po 6 dawkach).

Pominięcie dawki

W przypadku dawek powtarzanych w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej, w razie pominięcia dawki produktu leczniczego Ronapreve należy ją podać możliwie jak najszybciej. Następnie należy odpowiednio zmodyfikować schemat dawkowania, tak aby utrzymać właściwy odstęp pomiędzy dawkami.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kazyrywymabu i imdewymabu u dzieci w wieku <12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ronapreve jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego lub podskórnego.

Infuzja dożylna

Szczegółowa instrukcja dotycząca przygotowania i podawania produktu leczniczego Ronapreve, patrz punkt 6.6.

Tabela 1: Instrukcje dotyczące zalecanego rozcieńczenia i infuzji dożylniej 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu lub 300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu

Wskazanie	Wielkość worka infuzyjnego uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%)	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiołki i wstrzyknąć do jednego worka infuzyjnego o pojemności 50-250 ml, uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) do jednoczesnego podawania	Minimalny czas infuzji
Leczenie (pacjenci niewymagający tlenoterapii), profilaktyka poekspozycyjna (pojedyncza dawka), profilaktyka przedekspozycyjna (dawka początkowa)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu	10 ml	5 ml roztworu z jednej wielodawkowej fiołki zawierającej 1332 mg kazyrywymabu	20 minut
	250 ml			5 ml roztworu z jednej wielodawkowej fiołki zawierającej 1332 mg imdewymabu	30 minut

Wskazanie	Wielkość worka infuzyjnego uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%)	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiołki i wstrzyknąć do jednego worka infuzyjnego o pojemności 50-250 ml, uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) do jednoczesnego podawania	Minimalny czas infuzji
Profilaktyka przedekspozycyjna (dawka powtarzana)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu	5 ml	2,5 ml roztworu z jednej wielodawkowej fiołki zawierającej 1332 mg kazyrywymabu	20 minut
	250 ml			2,5 ml roztworu z jednej wielodawkowej fiołki zawierającej 1332 mg imdewymabu	30 minut

Tabela 2: Instrukcje dotyczące zalecanego rozcieńczenia i infuzji dożylną dawki 4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu

Wskazanie	Wielkość worka infuzyjnego uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%)	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiołki i wstrzyknąć do jednego worka infuzyjnego o pojemności 50-250 ml, uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) do jednoczesnego podawania	Minimalny czas infuzji
Leczenie (pacjenci wymagający tlenoterapii)	250 ml*	4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu	66,6 ml	11,1 ml łącznie kazyrywymabu z wielodawkowych fiołek zawierających 1 332 mg kazyrywymabu i 11,1 ml łącznie imdewymabu z wielodawkowych fiołek zawierających 1 332 mg imdewymabu	60 minut

* Przed dodaniem kazyrywymabu i imdewymabu pobrać i usunąć 66,6 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) z worka infuzyjnego

Można zmniejszyć szybkość podawania infuzji, przerwać bądź wcześniej zakończyć jej podawanie, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy związane z infuzją lub inne działania niepożądane (patrz punkt 4.4.).

Wstrzyknięcie podskórne

Szczegółowa instrukcja dotycząca przygotowania i podawania produktu leczniczego Ronapreve, patrz punkt 6.6.

Wstrzyknięcia podskórne kazyrywymabu i imdewymabu należy wykonywać kolejno w różne miejsca ciała (w górną część uda, zewnętrzną część ramienia lub w brzuch, unikając obszaru 5 cm wokół pępka oraz linii talii).

Tabela 3: Przygotowanie 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu lub 300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu) do wstrzyknięć podskórnych

Wskazanie	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiolki, aby przygotować 4 strzykawki
Leczenie (pacjenci niewymagający tlenoterapii), profilaktyka poekspozycyjna (pojedyncza dawka), profilaktyka przedekspozycyjna (dawka początkowa)	600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu	10 ml	2,5 ml (2x) roztworu z jednej wielodawkowej fiolki zawierającej 1332 mg kazyrywymabu 2,5 ml (2x) roztworu z jednej wielodawkowej fiolki zawierającej z 1332 mg imdewymabu
Wskazanie	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiolki, aby przygotować 2 strzykawki
Profilaktyka przedekspozycyjna (dawka powtarzana)	300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu	5 ml	2,5 ml roztworu z jednej wielodawkowej fiolki zawierającej 1332 mg kazyrywymabu 2,5 ml roztworu z jednej wielodawkowej fiolki zawierającej z 1332 mg imdewymabu

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Aktywność wobec wariantów wirusa SARS-CoV-2

Decyzje dotyczące stosowania produktu leczniczego Ronapreve w leczeniu lub profilaktyce powinny uwzględniać wiedzę dotyczącą charakterystyki krążących wirusów SARS-CoV-2, w tym różnice regionalne lub geograficzne oraz dostępne informacje na temat wzorców wrażliwości na produkt leczniczy Ronapreve. Patrz punkt 5.1.

Jeżeli są dostępne dane z testów molekularnych lub sekwencjonowania, należy uwzględnić je przy wyborze leczenia przeciwwirusowego, aby wykluczyć warianty SARS-CoV-2, które wykazują zmniejszoną wrażliwość na produkt leczniczy Ronapreve.

Podawanie podskórne w leczeniu COVID-19

Skuteczność kliniczna produktu leczniczego Ronapreve podawanego podskórnie w leczeniu COVID-19 nie została oceniona w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1). Farmakokinetyka kazyrywymabu i imdewymabu w ciągu pierwszych 48 godzin po podaniu podskórnym 600 mg każdego z przeciwciał monoklonalnych wskazuje na mniejszą ekspozycję w surowicy w porównaniu z podaniem dożylnym tej samej dawki. Nie wiadomo, czy różnice w początkowej ekspozycji ogólnoustrojowej powodują różnice w skuteczności klinicznej. Zaleca się stosowanie podskórnej drogi podania tylko wtedy, gdy podanie dożylne nie jest możliwe i mogłoby spowodować opóźnienie leczenia.

Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja

Podczas podawania kazyrywymabu i imdewymabu obserwowano reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych istotnej klinicznie reakcji nadwrażliwości lub anafilaksji należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego i rozpocząć stosowanie odpowiednich leków i (lub) leczenia wspomagającego.

Po podaniu dożylnym i podskórnym obserwowano przypadki omdleń z drgawkami (patrz punkt 4.8). Omdlenia z drgawkami należy różnicować z napadami padaczkowymi i postępować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Reakcje związane z infuzją

Po dożylnym podaniu kazyrywymabu i imdewymabu obserwowano reakcje związane z infuzją (ang. *infusion related reactions*, IRRs).

Reakcje związane z infuzją obserwowane w badaniach klinicznych miały w większości nasilenie umiarkowane i występowały na ogół w trakcie infuzji lub w ciągu 24 godzin od infuzji. Do często zgłaszanych objawów podmiotowych i przedmiotowych tych reakcji należały nudności, dreszcze, zawroty głowy (lub omdlenia), wysypka, pokrzywka, świąd, przyspieszony oddech i uderzenia gorąca. Jednak reakcje związane z infuzją mogą występować jako ciężkie lub zagrażające życiu zdarzenia i mogą obejmować inne objawy podmiotowe i przedmiotowe.

W razie wystąpienia reakcji związanej z infuzją, infuzję można przerwać, zmniejszyć jej szybkość lub zakończyć.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji z lekami. Kazyrywymab i imdewymab są przeciwciałami monoklonalnymi, które nie są wydalane przez nerki i nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450. Z tego względu interakcje z równocześnie stosowanymi produktami leczniczymi, które są wydalane przez nerki lub które są substratami, induktorami lub inhibitorami enzymów cytochromu P450, są mało prawdopodobne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania kazyrywymabu i imdewymabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję. Wiadomo, że ludzkie przeciwciała będące immunoglobulinami klasy G1 (IgG1) przenikają przez barierę łożyskową. Nie wiadomo, czy potencjalne przenikanie kazyrywymabu i imdewymabu przez barierę łożyskową zapewnia jakiegokolwiek korzyści lecznicze lub powoduje zagrożenia dla rozwijającego się płodu. Ponieważ kazyrywymab i imdewymab są bezpośrednio

ukierunkowane na białko kolca (ang. *spike protein*) SARS-CoV-2 oraz w związku z brakiem reaktywności krzyżowej z tkankami rozrodczymi lub płodowymi w badaniach reaktywności krzyżowej z tkankami, nie oczekuje się negatywnego wpływu na rozwijający się płód. Ronapreve należy stosować w czasie ciąży jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla matki i płodu, biorąc pod uwagę wszystkie powiązane czynniki zdrowotne. Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania tego produktu leczniczego, należy ją poinformować, że nie wiadomo, jakie jest potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kazyrywymab i imdewymab przenikają do mleka ludzkiego, ale wiadomo, że matczyne IgG przenikają do mleka podczas pierwszych dni po urodzeniu. Ponieważ kazyrywymab i imdewymab są bezpośrednio ukierunkowane na białko kolca SARS-CoV-2 oraz ze względu na małe wchłanianie ogólnoustrojowe po doustnym przyjęciu przeciwciał, można rozważyć podawanie produktu leczniczego Ronapreve w okresie karmienia piersią, jeśli jest to wskazane klinicznie.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ronapreve nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łącznie w badaniach klinicznych 8 596 uczestników było leczonych kazyrywymabem i imdewymabem (u 6 173 podawano je dożylnie, a u 2 423 podskórnym).

Najczęściej zgłoszonymi działaniami niepożądanymi są reakcje nadwrażliwości, które obejmują reakcje związane z infuzją (IRRs) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reactions*, ISRs).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane w Tabeli 4 są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 4: Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych zidentyfikowanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Podanie dożylne		
Zaburzenia układu immunologicznego	Anafilaksja	Rzadko
	Nadwrażliwość	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy* Omdlenia z drgawkami	Niezbyt często Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca*	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Przyspieszony oddech*	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności*	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd*	Niezbyt często
	Wysypka*	Niezbyt często
	Pokrzywka*	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dreszcze*	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją	Niezbyt często
Podanie podskórne		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Powiększenie węzłów chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd ¹ *	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ¹	Często

¹ Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują rumień, świąd, wybroczyny, obrzęk, ból, tkliwość, pokrzywkę i omdlenia z drgawkami

* W niektórych przypadkach objawy reakcji związanych z infuzją i reakcji w miejscu wstrzyknięcia opisywano jako pojedyncze działania niepożądane

Dzieci i młodzież

Podanie dożylne

W badaniu RECOVERY 4 nastolatków w wieku ≥ 12 lat i < 18 lat otrzymało leczenie kazyrywymabem i imdewymabem. Profil bezpieczeństwa obserwowany w tej ograniczonej populacji był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów.

Podanie podskórne

W badaniu COV-2069, 66 uczestników (młodzież) w wieku ≥ 12 i < 18 lat otrzymało leczenie kazyrywymabem i imdewymabem. Obserwowany u nich profil bezpieczeństwa był podobny do stwierdzanego u dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano dawki do 4000 mg zarówno kazyrywymabu jaki i imdewymabu. Brak danych dotyczących dawek przekraczających tę dawkę.

Nie jest znane swoiste antidotum do stosowania w przypadku przedawkowania kazyrywymabu i imdewymabu. Postępowanie w przypadku przedawkowania polega na zastosowaniu ogólnego leczenia wspomagającego, w tym monitorowania parametrów życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Surowice odpornościowe i immunoglobuliny, przeciwciała monoklonalne o działaniu przeciwwirusowym.

Kod ATC: J06BD07

Mechanizm działania

Kazyrywymab (IgG1κ) i imdewymab (IgG1λ) są dwoma rekombinowanymi ludzkimi przeciwciałami monoklonalnymi z niezmodyfikowanymi fragmentami Fc. Kazyrywymab i imdewymab wiążą się z niezachodzącymi na siebie epitopami domeny wiążącej receptor (ang. *receptor binding domain*, RBD) białka kolca (ang. *spike protein*) wirusa SARS-CoV-2. Zapobiega to wiązaniu się RBD z ludzkim receptorem ACE2, zapobiegając w ten sposób wnikaniu wirusa do komórek.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

W badaniu neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 w komórkach Vero E6 kazyrywymab, imdewymab oraz kazyrywymab z imdewymabem łącznie neutralizowały wirusa SARS-CoV-2 (izolat USA-WA1/2020) z wartościami EC_{50} wynoszącymi odpowiednio 37,4 pM (0,006 μg/ml), 42,1 pM (0,006 μg/ml) i 31,0 pM (0,005 μg/ml).

Oporność

Istnieje potencjalne ryzyko niepowodzenia leczenia z powodu powstania wariantów wirusa opornych na kazyrywymab i imdewymab podawanych łącznie.

Oceniano aktywność neutralizującą kazyrywymabu stosowanego pojedynczo, imdewymabu stosowanego pojedynczo oraz kazyrywymabu i imdewymabu stosowanych łącznie wobec wariantów białka S, w tym znanych wariantów wzbudzających obawy lub zainteresowanie, wariantów zidentyfikowanych w badaniach *in vitro* nad mechanizmami ucieczki immunologicznej i wariantów określonych na podstawie dostępnych publicznie danych na temat genomu SARS-CoV-2 uzyskanych od zespołu Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID). Aktywność neutralizującą kazyrywymabu i imdewymabu wobec wariantów wzbudzających obawy lub zainteresowanie przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Dane dotyczące neutralizacji pseudotypowanych cząstek wirusopodobnych z pełną sekwencją lub z kluczowymi substytucjami wariantów białka S wirusa SARS-CoV-2 z wariantów wzbudzających obawy lub zainteresowanie* przez kazyrywymab i imdewymab stosowane pojedynczo lub łącznie

Linia wirusa z substytucjami w genie białka kolca	Najważniejsze oceniane substytucje	Zmniejszona wrażliwość na kazyrywymab i imdewymab stosowane łącznie	Zmniejszona wrażliwość na kazyrywymab stosowany pojedynczo	Zmniejszona wrażliwość na imdewymab stosowany pojedynczo
B.1.1.7 (pochodzenie z Wielkiej Brytanii/Alfa)	Pełne białko S ^a	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e
B.1.351 (pochodzenie z RPA/Beta)	Pełne białko S ^b	bez zmiany ^e	45-krotnie	bez zmiany ^e
P.1 (pochodzenie z Brazylii/Gamma)	Pełne białko S ^c	bez zmiany ^e	418-krotnie	bez zmiany ^e
B.1.427/B.1.429 (pochodzenie z Kalifornii/Epsilon)	L452R	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e
B.1.526 (pochodzenie z Nowego Jorku/Jota) ^f	E484K	bez zmiany ^e	25-krotnie	bez zmiany ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (pochodzenie z Indii/Kappa)	L452R+E484Q	bez zmiany ^e	7-krotnie	bez zmiany ^e
B.1.617.2/ AY.3 (pochodzenie z Indii/Delta)	L452R+T478K	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e
AY.1/AY.2 ^g (pochodzenie z Indii/Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	bez zmiany ^e	9-krotnie	bez zmiany ^e
B.1.621/B.1.621.1 (pochodzenie z Kolumbii/Mu)	R346K, E484K, N501Y	bez zmiany ^e	23-krotnie	bez zmiany ^e
C.37 (pochodzenie z Peru/Lambda)	L452Q+F490S	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omikron)	Pełne białko S ^h	>1013-krotnie	>1732-krotnie	>754-krotnie

^a Badano pseudotypowane VLP z ekspresją całego wariantu białka kolca. W tym wariantcie stwierdzono następujące zmiany w stosunku do białka kolca typu dzikiego: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Badano pseudotypowane VLP z ekspresją całego wariantu białka kolca. W tym wariantcie stwierdzono następujące zmiany w stosunku do białka kolca typu dzikiego: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Badano pseudotypowane VLP z ekspresją całego wariantu białka kolca. W tym wariantcie stwierdzono następujące zmiany w stosunku do białka kolca typu dzikiego: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d Dla AY.1: Badano pseudotypowane VLP z ekspresją całego wariantu białka kolca. W tym wariantcie stwierdzono następujące zmiany w stosunku do białka kolca typu dzikiego: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Bez zmiany: zmniejszenie wrażliwości \leq 5-krotnie.

^f Nie we wszystkich izolatach z linii z Nowego Jorku stwierdza się substytucję E484K (według danych z lutego 2021 r.).

^g Powszechnie znany jako „Delta plus”

^h Badano pseudotypowane VLP z ekspresją całego wariantu białka kolca. W tym wariantcie stwierdzono następujące zmiany w stosunku do białka kolca typu dzikiego: 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.

*Warianty wzbudzające obawy lub zainteresowanie są zdefiniowane przez amerykańską agencję Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021) (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>)

W Tabeli 6 przedstawiono obszerny wykaz autentycznych wariantów wirusa SARS-CoV-2 wzbudzających obawy lub zainteresowanie, ocenianych pod kątem wrażliwości na kazyrywymab i imdewymab stosowane pojedynczo i łącznie.

Tabela 6: Dane dotyczące neutralizacji wzbudzających obawy lub zainteresowanie, autentycznych wariantów wirusa SARS-CoV-2 przez kazyrywymab i imdewymab stosowane pojedynczo lub łącznie

Linia wirusa z substytucją w genie białka kolca	Zmniejszona wrażliwość na kazyrywymab i imdewymab stosowane łącznie	Zmniejszona wrażliwość na kazyrywymab stosowany pojedynczo	Zmniejszona wrażliwość na imdewymab stosowany pojedynczo
B.1.1.7 (pochodzenie z Wielkiej Brytanii/Alfa)	bez zmiany ^a	bez zmiany ^a	bez zmiany ^a
B.1.351 (pochodzenie z RPA/Beta)	bez zmiany ^a	5-krotnie	bez zmiany ^a
P.1 (pochodzenie z Brazylii/Gamma)	bez zmiany ^a	371-krotnie	bez zmiany ^a
B.1.617.1 (pochodzenie z Indii/Kappa)	bez zmiany ^a	6-krotnie	bez zmiany ^a
B.1.617.2 (pochodzenie z Indii/Delta)	bez zmiany ^a	bez zmiany ^a	bez zmiany ^a

^a Bez zmiany: zmniejszenie wrażliwości ≤ 5-krotnie.

Skuteczność kliniczna

Leczenie COVID-19

COV-2067

Badanie COV-2067 było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym oceniającym stosowanie kazyrywymabu i imdewymabu w leczeniu pacjentów z COVID-19 (pacjenci z objawami z SARS-CoV-2 wykrytym za pomocą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją [RT-qPCR]), którzy nie wymagali podawania tlenu i byli narażeni na zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci choroby.

W kohorcie 1 fazy 3 tego badania uczestnicy, którzy nie byli uprzednio zaszczepieni przeciwko SARS-CoV-2, zostali losowo przydzieleni w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów, do grup otrzymujących dożylnie pojedynczą dawkę 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu (n = 1347), 1200 mg kazyrywymabu i 1200 mg imdewymabu (n = 2036) lub placebo (n = 2009).

Uczestnicy w kohorcie 1 fazy 3 badania mieli co najmniej jeden wymieniony w protokole czynnik ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (co obejmowało wiek >50 lat, otyłość zdefiniowaną jako BMI ≥30 kg/m², chorobę układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienie tętnicze, przewlekłą chorobę płuc, w tym astmę, cukrzycę typu 1 i 2, przewlekłą chorobę nerek, w tym wymagającą dializoterapii, przewlekłą chorobę wątroby, ciążę i immunosupresję). Mediana wieku wynosiła 50 lat (13,1% uczestników było w wieku 65 lat lub starszych), a kobiety stanowiły 51,4% uczestników

badania. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były dobrze zrównoważone we wszystkich grupach otrzymujących kazyrywymab i imdewymab oraz placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z ≥ 1 hospitalizacją związaną z COVID-19 lub zmarłych z dowolnej przyczyny do 29. dnia.

Tabela 7: Zestawienie wyników pierwszorzędownego punktu końcowego fazy 3 badania COV-2067

	1200 mg dożylnie	placebo	2400 mg dożylnie	placebo
	n = 1192	n = 1193	n = 1812	n = 1790
Pacjenci w mFAS z ≥ 1 hospitalizacją związaną z COVID-19 lub zgon do 29. dnia				
Zmniejszenie ryzyka	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Liczba pacjentów ze zdarzeniami	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: zmodyfikowany pełny zestaw analiz obejmował osoby z dodatnim wynikiem SARS-CoV-2 RT-QPCR z wymazu z nosogardła (NP) podczas randomizacji i z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka ciężkiej postaci COVID-19

Według wpisów w dzienniczku codziennych objawów opracowanym specjalnie na potrzeby badania, mediana czasu do ustąpienia objawów została zmniejszona z 13 dni u pacjentów otrzymujących placebo do 10 dni u pacjentów otrzymujących dawki kazyrywymabu i imdewymabu (p < 0,0001).

RECOVERY

RECOVERY jest trwającym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniem platformowym z grupą kontrolną, prowadzonym metodą otwartej próby w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania potencjalnych terapii u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19. Do badania RECOVERY włączono hospitalizowanych uczestników na terapii bez podawania tlenu, nisko- lub wysokoprzepływową tlenoterapię, wentylacji nieinwazyjnej lub inwazyjnej ani ECMO. W tym badaniu 9785 uczestników ze Zjednoczonego Królestwa zostało losowo przydzielonych do otrzymania pojedynczej infuzji dożylniej 4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu w skojarzeniu ze zwykle stosowanym leczeniem (n=4839) lub samego zwykle stosowanego standardowego leczenia (n=4 946; zwanego dalej samym zwykle stosowanym leczeniem). Oprócz zwykle stosowanego leczenia standardowego uczestnicy mogli otrzymywać od 0 do 4 terapii.

U uczestników występowało kliniczne podejrzenie zakażenia SARS-CoV-2 lub laboratoryjnie potwierdzone zakażenie SARS-CoV-2 i zostali oni włączeni do badania niezależnie od tego, czy wymagali wspomaganie oddychania, czy nie. Analizowane populacje zostały zdefiniowane na podstawie początkowych wyników badań serologicznych.

W punkcie początkowym średni wiek wynosił 62 lata (przy czym 30% uczestników było w wieku 70 lat lub starszych, do badania włączono 11 nastolatków w wieku od ≥ 12 do < 18 lat), a 63% uczestników stanowili mężczyźni. Początkowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były dobrze wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi przyjmującymi kazyrywymab i imdewymab lub samo zwykle stosowane leczenie. Uczestnicy byli włączani do badania w czasie, gdy w Zjednoczonym Królestwie dominującym wariantem był wariant B.1.1.7 (alfa). Wspomaganie oddychania stosowane u uczestników obejmowało: 7% uczestników bez tlenoterapii, 61% otrzymujących bierną tlenoterapię, u 26% stosowano wentylację nieinwazyjną, a u 6% – wentylację inwazyjną (w tym ECMO u 17 pacjentów). Wśród pacjentów, którzy byli seronegatywni na początku badania, 10% pacjentów nie otrzymywało tlenoterapii na początku badania, 66% otrzymywało bierną tlenoterapię, u 21% stosowano wentylację nieinwazyjną, a u 2% - wentylację inwazyjną (w tym ECMO u jednego uczestnika). Około 94% wszystkich uczestników poddanych randomizacji otrzymywało kortykosteroidy w ramach standardowego leczenia podstawowego.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była śmiertelność z dowolnej przyczyny w okresie 28 dni u wszystkich uczestników losowo przydzielonych do grup terapeutycznych, którzy na początku badania uzyskali ujemny wynik badań serologicznych. Wyniki przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8: Podsumowanie pierwszorzędownych punktów końcowych w badaniu RECOVERY

	4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu (dożylnie) i standardowe leczenie	Samo zwykle stosowane leczenie
	n=1 633	n=1 520
Śmiertelność z dowolnej przyczyny w okresie 28 dni u uczestników seronegatywnych		
Liczba uczestników, u których wystąpił zgon z dowolnej przyczyny (%)	396 (24%)	452 (30%)
Stosunek częstości (95% CI)	0,79 (0,69 – 0,91) (p=0,0009)	

U uczestników seropozytywnych śmiertelność z dowolnej przyczyny w okresie 28 dni wynosiła 16% (410/2 636) w grupie otrzymującej kazyrywymab z imdewymabem oraz 15% (384/2 636) w grupie otrzymującej wyłącznie zwykle stosowane leczenie (stosunek częstości 1,09 [95% CI: 0,94; 1,25]).

U uczestników seronegatywnych w wieku ≥ 80 lat śmiertelność z dowolnej przyczyny w okresie 28 dni wynosiła 54,5% (126/231) i 57,5% (134/233) odpowiednio w grupie otrzymującej kazyrywymab z imdewymabem oraz w grupie otrzymującej wyłącznie zwykle stosowane leczenie (stosunek częstości 0,97 [95% CI: 0,76; 1,25]).

Badania statystyczne drugorzędownego punktu końcowego przeprowadzono poza stosowaną hierarchią testowania i dlatego uznaje się je za opisowe.

Drugorzędowny punkt końcowy, którym był wypis ze szpitala w ciągu 28 dni, występował częściej w całej populacji uczestników seronegatywnych poddanych randomizacji, leczonych kazyrywymabem i imdewymabem w porównaniu z uczestnikami, którzy otrzymali tylko zwykle stosowane leczenie (64% w porównaniu z 58%; stosunek częstości 1,19 [95% CI: 1,09, 1,31]) z medianą czasu trwania hospitalizacji krótszą o 4 dni (13 dni w porównaniu z 17 dniami).

W całej seronegatywnej populacji uczestników losowo przydzielonych do grup terapeutycznych, która w punkcie początkowym nie otrzymywała inwazyjnej wentylacji mechanicznej, leczenie kazyrywymabem i imdewymabem wiązało się z mniejszym ryzykiem progresji do złożonego punktu końcowego, którym była inwazyjna wentylacja mechaniczna lub zgon (31% w porównaniu z 37%; stosunek ryzyka 0,83 [95% CI: 0,75; 0,92]).

COV-2066

COV-2066 było randomizowanym badaniem klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym oceniano kazyrywymab i imdewymab w leczeniu hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 podłączonych do urządzeń do niskoprzepływowej tlenoterapii (np. przez maskę twarzową lub wąsy donosowe) lub nieotrzymujących tlenoterapii. W tym badaniu fazy II/III, 1197 uczestników miało dodatni wynik testu RT-qPCR na obecność SARS-CoV-2 w punkcie początkowym i zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do otrzymania pojedynczej infuzji dożylniej 1 200 mg kazyrywymabu i 1200 mg imdewymabu (n=406), 4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu (n=398) lub placebo (n=393), przy czym wszyscy uczestnicy otrzymujący kazyrywymab i imdewymab lub placebo otrzymywali także zwykle stosowane leczenie na COVID-19. Całkowita wielkość próby była mniejsza niż przewidywana z powodu wcześniejszego zakończenia badania po kilku miesiącach niskich wskaźników rekrutacji. Ogólnie obserwowano podobne działania u uczestników nieotrzymujących tlenoterapii lub podłączonych do urządzeń niskoprzepływowej tlenoterapii otrzymujących kazyrywymab i imdewymab w dawce

2 400 mg oraz kazyrywymab i imdewymab w dawce 8 000 mg, co wskazuje na brak efektu dawki w tej populacji. Te grupy otrzymujące różne dawki zostały uwzględnione łącznie podczas porównania z grupą placebo w analizie skuteczności.

W punkcie początkowym mediana wieku wyniosła 62 lata (przy czym 44% uczestników było w wieku 65 lat lub starszych), 54% uczestników stanowili mężczyźni, 43% miało ujemny wynik badań serologicznych, 48% było serododatnich, a u 9% status serologiczny był nieznany. W punkcie początkowym wspomaganie oddychania stosowane u uczestników obejmowało: 44% uczestników bez tlenoterapii i 56% podłączonych do urządzeń do niskoprzepływowej tlenoterapii. Przed randomizacją około 33% uczestników otrzymywało remdesiwir, a 50% otrzymywało ogólnoustrojowo działające kortykosteroidy w ramach podstawowego zwykle stosowanego leczenia. Początkowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były dobrze wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi otrzymującymi kazyrywymab i imdewymab a grupą otrzymującą placebo.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności wirusologicznej była średnia ważona w czasie (ang. time weighted average, TWA) codziennej zmiany wiremii (\log_{10} kopii/ml) od punktu początkowego do dnia 7. włącznie, mierzonej metodą RT-qPCR z wymazów z nosogardła, u pacjentów, którzy byli seronegatywni i mieli dodatni wynik SARS-CoV-2 RT-qPCR w punkcie początkowym. Leczenie kazyrywymabem i imdewymabem w grupie otrzymującej dawki skojarzone spowodowało statystycznie istotne zmniejszenie średniej LS wiremii (\log_{10} kopii/ml) w porównaniu z placebo (-0,28 \log_{10} kopii/ml/dobę dla kazyrywymabu i imdewymabu; $p=0,0172$).

Pierwszorzędowym klinicznym punktem końcowym był odsetek uczestników, którzy zmarli lub włączono u nich wentylację mechaniczną w grupie uczestników z dodatnim wynikiem SARS-CoV-2 RT-qPCR.

Leczenie kazyrywymabem i imdewymabem w grupie otrzymującej dawki skojarzone spowodowało zmniejszenie odsetka uczestników z wysoką wiremią, którzy zmarli lub u których zastosowano wentylację mechaniczną w okresie od dnia 6. do dnia 29., jednak ten punkt końcowy nie osiągnął istotności statystycznej (względne zmniejszenie ryzyka [ang. relative risk reduction, RRR] 25,5% [95% CI: -16,2%. 52,2%]; $p=0,2048$).

Leczenie kazyrywymabem i imdewymabem w grupie otrzymującej dawki skojarzone spowodowało względne zmniejszenie ryzyka (RRR) 47,1% (95% CI: 10,2%, 68,8%) w odniesieniu do odsetka seronegatywnych uczestników, którzy zmarli lub u których zastosowano wentylację mechaniczną od dnia 6. do dnia 29.

W analizie *post hoc* obejmującej wszystkich zrandomizowanych seronegatywnych uczestników w wieku ≥ 80 lat śmiertelność z dowolnej przyczyny od dnia 1. do dnia 29. wyniosła 18,1% (19/105 uczestników) i 30,0% (18/60 uczestników) odpowiednio w grupie otrzymującej kazyrywymab+imdewymab (dawki skojarzone) i w grupach placebo (stosunek ryzyka 0,60 [95% CI: 0,34; 1,06]).

Profilaktyka COVID-19

COV-2069 było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym porównującym podawane podskórnie 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu z placebo w profilaktyce COVID-19 u osób bezobjawowych mających kontakt w gospodarstwie domowym z osobami zakażonymi SARS-CoV-2, u których występują objawy (przypadek indeksowy). Uczestnicy nie byli wcześniej zaszczepieni przeciwko SARS-CoV-2.

Uczestników badania przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej kazyrywymab i imdewymab lub placebo, podawane w ciągu 96 godzin od pobrania pierwszej próbki diagnostycznej, która dała pozytywny wynik (RT-qPCR) na obecność SARS-CoV-2.

Losowo przydzieleni uczestnicy z ujemnym wynikiem testu RT-qPCR na obecność SARS-CoV-2 na wizycie początkowej w badaniu zostali włączeni do kohorty A, natomiast uczestnicy z dodatnim wynikiem testu RT-qPCR na obecność SARS-CoV-2 zostali włączeni do kohorty B.

Kohorta A

Do populacji objętej analizą podstawową włączono uczestników z ujemnym wynikiem testu RT-qPCR na obecność SARS-CoV-2 i seronegatywnych na początku badania. Uczestnicy, którzy byli seropozytywni lub mieli nieokreśloną lub brakującą serologię na początku badania, zostali wykluczeni z pierwotnej analizy skuteczności.

W populacji objętej podstawową analizą w punkcie początkowym mediana wieku wynosiła 44 lata (9% uczestników było w wieku 65 lub starszych), a kobiety stanowiły 54% uczestników badania. W punkcie początkowym dane demograficzne i charakterystyka choroby były dobrze zrównoważone we wszystkich grupach otrzymujących kazyrywymab i imdewymab oraz placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek uczestników badania, u których rozwinęła się objawowa choroba COVID-19 potwierdzona testem RT-qPCR do dnia 29. Uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka rozwoju COVID-19 o 81% po leczeniu kazyrywymabem i imdewymabem w porównaniu z placebo. W analizie wrażliwości, która obejmowała wszystkich uczestników z ujemnym wynikiem RT-qPCR w punkcie początkowym, niezależnie od statusu serologicznego na początku badania, stwierdzono statystycznie istotne 82% zmniejszenie ryzyka rozwoju COVID-19 w przypadku leczenia kazyrywymabem i imdewymabem w porównaniu z placebo.

Tabela 9: Analiza pierwotna badania COV-2069, kohorta A

	Kazyrywymab i imdewymab (pojedyncza dawka 1200 mg)	Placebo
Populacja do analizy podstawowej: osoby seronegatywne na początku badania	n = 753	n = 752
Ryzyko COVID-19		
Do dnia 29. (pierwszorzędowny punkt końcowy)		
Nieskorygowane zmniejszenie ryzyka (skorygowany iloraz szans, wartość p) ¹	81% (0,17; p < 0,0001)	
Liczba osób ze zdarzeniami	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹ Przedział ufności (CI) z wartością p jest oparty na ilorazie szans (grupa kazyrywymabu i imdewymabu vs grupa placebo) przy użyciu modelu regresji logistycznej ze stałymi jednoznacznie efektywnymi grupy leczonej, grupy wiekowej (wiek w latach: >=12 do < 50 i >=50) oraz regionu (USA vs poza USA).

Kohorta B

Do populacji objętej analizą podstawową włączono uczestników bezobjawowych z dodatnim wynikiem testu RT-qPCR na obecność SARS-CoV-2 i seronegatywnych na początku badania.

W populacji objętej podstawową analizą w punkcie początkowym mediana wieku wynosiła 40 lat (11% uczestników było w wieku 65 lub starszych), a kobiety stanowiły 55% uczestników. W punkcie początkowym dane demograficzne i charakterystyka choroby były dobrze zrównoważone we wszystkich grupach otrzymujących kazyrywymab i imdewymab oraz placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był odsetek uczestników badania, u których rozwinęła się choroba COVID-19 potwierdzona testem RT-qPCR do dnia 29. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka rozwoju COVID-19 o 31% podczas leczenia kazyrywymabem i imdewymabem w porównaniu do placebo. W analizie wrażliwości, do której włączono wszystkich uczestników z dodatnim wynikiem testu RT-qPCR w punkcie początkowym, niezależnie od statusu serologicznego na początku badania, stwierdzono 35% zmniejszenie ryzyka COVID-19 potwierdzonej testem RT-qPCR po zastosowaniu kazyrywymabu i imdewymabu w porównaniu z placebo.

Tabela 10: Analiza pierwotna badania COV-2069, kohorta B

	Kazyrywymab i imdewymab (pojedyncza dawka 1200 mg)	Placebo
Populacja do analizy podstawowej: osoby seronegatywne na początku badania	n = 100	n = 104
Ryzyko COVID-19		
Zmniejszenie ryzyka ogółem do dnia 29 (pierwszorzędowy punkt końcowy)		
Nieskorygowane zmniejszenie ryzyka (skorygowany iloraz szans, wartość p) ¹	31% (0,54; p = 0,0380)	
Liczba osób ze zdarzeniami	29 (29%)	44 (42,3%)

¹ Przedział ufności (CI) z wartością p jest oparty na ilorazie szans (grupa kazyrywymabu i imdewymabu vs grupa placebo) przy użyciu modelu regresji logistycznej ze stałymi jednoznaczynymi efektami grupy leczonej, grupy wiekowej (wiek w latach: >=12 do < 50 i >=50) oraz regionu (USA vs poza USA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Zarówno kazyrywymab, jak i imdewymab wykazywały liniową, proporcjonalną do dawki farmakokinetykę w zakresie dawek podawanych dożylnie (150 do 4000 mg każdego przeciwciała monoklonalnego) i podskórnie (300 i 600 mg każdego przeciwciała monoklonalnego) ocenianych w badaniach klinicznych.

Średnie stężenie maksymalne (C_{max}), pole pod krzywą w okresie od 0 do 28 dni (AUC_{0-28}) oraz stężenie po 28 dniach od podania (C_{28}) w odniesieniu do kazyrywymabu i imdewymabu były porównywalne po podaniu pojedynczej dawki 1200 mg (po 600 mg każdego przeciwciała monoklonalnego) dożylnie (odpowiednio 182,7 mg/l, 1754,9 mg.dobę/l, 37,9 mg/l dla kazyrywymabu i odpowiednio 181,7 mg/l, 1 600,8 mg.dobę/l, 27,3 mg/l dla imdewymabu) lub pojedynczej dawki 1200 mg (po 600 mg każdego przeciwciała monoklonalnego) podskórnie (odpowiednio 52,5 mg/l, 1121,7 mg.dobę/l, 30,5 mg/l dla kazyrywymabu i odpowiednio 49,2 mg/l, 1016,9 mg.dobę/l, 25,9 mg/l dla imdewymabu).

W schemacie dożylnego podawania dawki 8000 mg (4000 mg każdego przeciwciała monoklonalnego) pacjentom wymagającym tlenoterapii, średnie maksymalne stężenie (C_{max}), pole pod krzywą w okresie od dnia 0. do dnia 28. (AUC_{0-28}) i stężenie po 28 dniach od podania dawki (C_{28}) kazyrywymabu i imdewymabu wynosiły odpowiednio 1 046 mg/l, 9 280 mg.dobę/l, 165,2 mg/l dla kazyrywymabu i odpowiednio 1 132 mg/l, 8 789 mg.dobę/l i 136,2 mg/l dla imdewymabu, po podaniu pojedynczej dawki dożylniej.

W przypadku profilaktyki przedekspozycyjnej z zastosowaniem schematów z dożylnym i podskórnym podaniem raz na miesiąc dawki po 300 mg kazyrywymabu i imdewymabu po przyjęciu dawki początkowej (nasycającej) po 600 mg kazyrywymabu i imdewymabu, mediany przewidywanego najmniejszego stężenia kazyrywymabu i imdewymabu w surowicy w stanie stacjonarnym są podobne do obserwowanych średnich stężeń w surowicy w dniu 29. po podskórnym podaniu pojedynczej dawki kazyrywymabu i imdewymabu wynoszącej 1200 mg (600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu).

Wchłanianie

Kazyrywymab i imdewymab podawane w pojedynczej dawce dożylniej osiągają maksymalne stężenia w surowicy pod koniec infuzji. Wartości oszacowane mediany (zakres) czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia kazyrywymabu i imdewymabu w surowicy (T_{max}) po podskórnym podaniu pojedynczej dawki po 600 mg każdego przeciwciała monoklonalnego wynoszą 6,7 (zakres 3,4–13,6) dni i 6,6 (zakres 3,4–13,6) dni odpowiednio dla kazyrywymabu i imdewymabu. Po podskórnym

podaniu każdego przeciwciała monoklonalnego w postaci pojedynczej dawki po 600 mg, szacowana biodostępność kazyrywymabu i imdewymabu wynosiła odpowiednio 71,8% i 71,7%.

Dystrybucja

Całkowita objętość dystrybucji oszacowana w analizie farmakokinetyki populacyjnej wynosiła 7,072 l i 7,183 l odpowiednio dla kazyrywymabu i imdewymabu.

Metabolizm

Spodziewane jest, że kazyrywymab i imdewymab, jako ludzkie przeciwciała monoklonalne IgG1, są rozkładane na małe peptydy i aminokwasy poprzez szlaki kataboliczne w taki sam sposób, jak endogenna IgG.

Eliminacja

Średnie (5., 95. percentyl) okresy półtrwania w fazie eliminacji z surowicy po podaniu dawki 600 mg każdego z przeciwciał monoklonalnych wynosiły 29,8 (16,4; 43,1) dni i 26,2 (16,9; 35,6) dni, odpowiednio dla kazyrywymabu i imdewymabu. Wartości średniego klirensu (5. i 95. percentyl) wynosiły 0,188 (0,11; 0,30) oraz 0,227 (0,15; 0,35) odpowiednio dla kazyrywymabu i imdewymabu.

U pacjentów wymagających tlenoterapii średnie (5. i 95. percentyl) okresy półtrwania eliminacji z surowicy po podaniu dawki po 4000 mg każdego przeciwciała monoklonalnego wyniosły 21,9 (12,4; 36,9) dnia i 18,8 (11,7; 29,4) dnia, odpowiednio dla kazyrywymabu i imdewymabu. Wartości średniego klirensu (5. i 95. percentyl) wynosiły 0,303 (0,156; 0,514) oraz 0,347 (0,188; 0,566) odpowiednio dla kazyrywymabu i imdewymabu.

Dzieci i młodzież

U młodzieży z COVID-19 (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 40 kg w badaniu COV-2067) otrzymującej pojedynczą dawkę dożylną 1200 mg, średnie \pm SD stężenie na koniec infuzji i 28 dni po podaniu wynosiło $172 \pm 96,9$ mg/l i $54,3 \pm 17,7$ mg/l dla kazyrywymabu oraz 183 ± 101 mg/l i $45,3 \pm 13,1$ mg/l dla imdewymabu.

U młodzieży niezakażonej wirusem SARS-CoV-2 (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 40 kg w badaniu COV-2069), która otrzymała pojedynczą dawkę podskórną 1200 mg, średnie \pm SD stężenie po 28 dniach od przyjęcia dawki wynosiło $44,9 \pm 14,7$ mg/l dla kazyrywymabu i $36,5 \pm 13,2$ mg/l dla imdewymabu.

Nie ustalono dotychczas farmakokinetyki kazyrywymabu i imdewymabu u dzieci w wieku < 12 lat.

Nie ustalono dotychczas farmakokinetyki kazyrywymabu i imdewymabu u dzieci w wieku < 18 lat, które wymagały tlenoterapii.

Pacjenci w podeszłym wieku

W analizie PK populacyjnej wiek (od 18 do 96 lat) nie został zidentyfikowany jako istotny czynnik wpływający na PK kazyrywymabu czy imdewymabu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest spodziewane, by kazyrywymab i imdewymab były w istotnym stopniu eliminowane przez nerki ze względu na ich masę cząsteczkową (> 69 kDa).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest spodziewane, by kazyrywymab i imdewymab były w istotnym stopniu eliminowane przez wątrobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań kazyryzwymabu i imdewymabu dotyczących rakotwórczości, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród. Nie jest spodziewane, by przeciwciała takie jak kazyrywymab i imdewymab wykazywały działanie genotoksyczne lub rakotwórcze. Nie wykryto wiązania w badaniach krzyżowych reakcji tkankowych z kazyrywymabem i imdewymabem z użyciem tkanek dorosłych ludzi i małp oraz tkanek ludzkich płodów.

W badaniu toksykologicznym na małpach (*Cynomolgus*), zaobserwowano nieszkodliwe zmiany parametrów wątrobowych (niewielkie przemijające zwiększenia aktywności AspAT i AlAT).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
polisorbata 80
sacharoza
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 2 lata

Wielodawkowe fiolki zawierające 1332 mg substancji czynnej zapakowane wspólnie

Po pierwszym przebicciu korka, jeśli zawartość fiolki nie zostanie zużyta natychmiast, produkt leczniczy w fiolce można przechowywać przez 16 godzin w temperaturze pokojowej do 25°C lub przez nie więcej niż 48 godzin w lodówce (2°C do 8°C). Poza tymi przedziałami czasowymi i w innych warunkach za przechowywanie w trakcie stosowania odpowiada użytkownik.

Rozcieńczony roztwór do podawania dożylnego

Roztwór w fiolce wymaga rozcieńczenia przed podaniem. Przygotowany roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu leczniczego w trakcie przechowywania przez 20 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C) i przez 72 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu leczniczego przed podaniem odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. W przypadku przechowywania w lodówce worek do infuzji dożylny należy doprowadzić do temperatury pokojowej, wyjmując go z lodówki około 30 minut przed podaniem.

Przechowywanie strzykawek do podania podskórnego

Zawartość przygotowanych strzykawek należy podać natychmiast. Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu leczniczego w trakcie przechowywania przez 24 godziny w temperaturze pokojowej (do 25°C) i przez 72 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu leczniczego przed podaniem odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie nastąpiło w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. W przypadku przechowywania w lodówce strzykawki należy doprowadzić do temperatury pokojowej, wyjmując je z lodówki około 10–15 minut przed podaniem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Nie wstrząsać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Ronapreve jest dostępny w fiołkach z przezroczystego szkła typu I o pojemności 20 ml.

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/infuzji, fiołki wielodawkowe

Każde pudełko tekturowe zawiera 1 fiołkę każdego z przeciwciał:

Opakowanie z dwiema fiołkami z przezroczystego szkła typu I o pojemności 20 ml z korkiem z gumy butylowej, z których jedna fiołka zawiera 11,1 ml roztworu kazyrywymabu w dawce 1332 mg, a druga fiołka zawiera 11,1 ml roztworu imdewymabu w dawce 1332 mg.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie produktu leczniczego Ronapreve do infuzji dożyłnej

Produkt leczniczy Ronapreve powinien być przygotowany przez fachowy personel medyczny stosujący technikę aseptyczną:

1. Wyjąć fiołki z kazyrywymabem i imdewymabem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej na około 20 minut przed przygotowaniem.
 - Nie wystawiać na bezpośrednie działanie wysokiej temperatury.
 - Nie wstrząsać fiołkami.
2. Fiołki z kazyrywymabem i imdewymabem należy obejrzeć przed podaniem, aby upewnić się, że nie zawierają żadnych widocznych cząstek stałych oraz że roztwór nie zmienił zabarwienia. W razie zauważenia widocznych cząstek stałych lub zmiany koloru roztworu fiołkę należy wyrzucić i wymienić na nową.
 - Roztwór w każdej fiołce powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do białego.
3. Uzyskać napełniony worek do infuzji dożylnych (wykonany z polichlorku winylu [PVC] lub poliolefin [PO]), zawierający 50 ml, 100 ml, 150 ml lub 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

4. Używając sterylnej strzykawki i igły, pobrać odpowiednią objętość roztworu kazyrywymabu i imdewymabu z każdej odpowiedniej fiołki i wstrzyknąć do napełnionego worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 4.2, Tabela 1).
5. Delikatnie wymieszać zawartość worka do infuzji poprzez odwracanie go. Nie wstrząsać.
6. Produkt leczniczy Ronapreve nie zawiera środków konserwujących, w związku z tym rozcieńczony roztwór do infuzji należy podać natychmiast.

Podawanie produktu leczniczego Ronapreve w infuzji dożylniej

- Zgromadzić zalecane materiały do infuzji:
 - Zestaw do infuzji z polichlorku winylu (PVC), PVC powlekanego polietylenem (PE) lub poliuretanu (PU)
 - Filtr końcowy obecny na stałe lub dołączany do zestawu infuzyjnego, o wielkości porów od 0,2 µm do 5 µm, z polieterosulfonu, polisulfonu lub poliamidu, do podań dożylnych.
- Podłączyć zestaw do infuzji do worka infuzyjnego.
- Napełnić zestaw do infuzji.
- Podać cały roztwór do infuzji znajdujący się w worku z użyciem pompy lub grawitacyjnie za pośrednictwem linii dożylniej zawierającej jałowy filtr końcowy obecny na stałe lub dołączany do zestawu infuzyjnego, o wielkości porów od 0,2 µm do 5 µm, z polieterosulfonu, polisulfonu lub poliamidu, do podań dożylnych.
- Przygotowanego roztworu do infuzji nie należy podawać równocześnie z żadnym innym produktem leczniczym. Nie wiadomo, czy kazyrywymab i imdewymab do wstrzykiwań wykazuje zgodność farmaceutyczną z roztworami dożylnymi i produktami leczniczymi innymi niż roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).
- Po zakończeniu infuzji przepłukać cewniki roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%), aby zapewnić podanie wymaganej dawki.
- Pacjentów należy monitorować po podaniu infuzji dożylniej, zgodnie z obowiązującymi lokalnie wytycznymi.

Przygotowanie produktu leczniczego Ronapreve do wstrzyknięcia podskórnego

Wyjąć fiołki z kazyrywymabem i imdewymabem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej przez około 20 minut przed przygotowaniem.

Nie wystawiać na bezpośrednie działanie wysokiej temperatury.

Nie wstrząsać fiolek.

Fiołki z kazyrywymabem i imdewymabem należy obejrzeć przed podaniem, aby upewnić się, że nie zawierają żadnych widocznych cząstek stałych oraz że roztwór nie zmienił zabarwienia. W razie zauważenia widocznych cząstek stałych lub zmiany koloru roztworu fiołkę należy wyrzucić i wymienić na nową. Roztwór w każdej fiołce powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bledożółtego.

1. Produkt leczniczy Ronapreve należy przygotować z użyciem właściwej liczby strzykawek (patrz punkt 4.2, Tabela 3). Przygotować polipropylenowe strzykawki o pojemności 3 ml lub 5 ml z końcówką typu luer i z igłami transferowymi o rozmiarze 21G.
2. Używając sterylnej igły i strzykawki, pobrać odpowiednią objętość roztworu kazyrywymabu i imdewymabu z każdej odpowiedniej fiołki do oddzielnych strzykawek (patrz punkt 4.2, Tabela 3), tak aby uzyskać łącznie 4 strzykawki w przypadku łącznej całkowitej dawki 1200 mg i 2 strzykawki w przypadku łącznej całkowitej dawki 600 mg. Przechowywać wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego zgodnie z zaleceniami w punkcie 6.3.
3. Wymienić igłę transferową 21G na igłę 25G lub 27G do wstrzykiwań podskórnych.

4. Ten produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących, w związku z tym zawartość przygotowanych strzykawek należy podać natychmiast. Jeżeli natychmiastowe podanie nie jest możliwe, przechowywać przygotowany roztwór kazyrywymabu i imdewymabu w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż 72 godziny i w temperaturze pokojowej do 25°C nie dłużej niż 24 godziny. W przypadku przechowywania w lodówce strzykawki należy doprowadzić do temperatury pokojowej, wyjmując je z lodówki około 10–15 minut przed podaniem.

Podawanie produktu leczniczego Ronapreve we wstrzyknięciu podskórnym

- W celu podania produktu leczniczego Ronapreve w dawce 1200 mg (600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu) zebrać 4 strzykawki (patrz punkt 4.2, Tabela 3) i przygotować je do wstrzyknięć podskórnych.
- W celu podania produktu leczniczego Ronapreve w dawce 600 mg (300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu) zebrać 2 strzykawki (patrz punkt 4.2, Tabela 3) i przygotować je do wstrzyknięć podskórnych.
- Ze względu na objętość, podawać kolejno wstrzyknięcia podskórne, każde w inne miejsca ciała (w górną część uda, zewnętrzną część ramienia lub w brzuch, unikając obszaru 5 cm wokół pępka i linii talii).

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Należy ściśle przestrzegać poniższych zaleceń dotyczących stosowania i utylizacji strzykawek i innych ostrych narzędzi medycznych:

- Nigdy nie należy ponownie używać raz wykorzystanych igieł i strzykawek.
- Wszystkie zużyte igły i strzykawki należy umieścić w pojemniku na ostre odpady (jednorazowy pojemnik odporny na przekłucie).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1601/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopada 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI
CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznych substancji czynnych

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE – jednorazowego użytku

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ronapreve 300 mg + 300 mg roztwór do wstrzykiwań/infuzji
kazyrywymab/imdewymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna fiolka zawiera 300 mg/2,5 ml kazyrywymabu (120 mg/ml).
Jedna fiolka zawiera 300 mg/2,5 ml imdewymabu (120 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbit 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań/infuzji
300 mg/2,5 ml
2 fiolki po 2,5 ml

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie dożylnie lub podskórne
W przypadku podawania dożylnego kazyrywymab i imdewymab należy podać razem
W przypadku podawania podskórnego kazyrywymab i imdewymab należy podać jeden po drugim
Wyłącznie do jednorazowego użycia

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Nie wstrząsać fiolek. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1601/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI ZAWIERAJĄCEJ KAZYRYWYMAB – fiołka do jednorazowego użycia

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Ronapreve 300 mg + 300 mg roztwór do wstrzykiwań/infuzji
kazyrywymab
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

300 mg/2,5 ml

6. INNE

Należy podawać z imdewymabem

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI ZAWIERAJĄCEJ IMDEWYMAB – fiołka do jednorazowego użycia

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Ronapreve 300 mg + 300 mg roztwór do wstrzykiwań/infuzji
imdevymab
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

300 mg/2,5 ml

6. INNE

Należy podawać z kazarywymabem

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE - wielodawkowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ronapreve 120 mg/ml + 120mg/ml roztwór do wstrzykiwań/infuzji
kazyrywymab/imdewymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna fiolka wielodawkowa zawiera 1332 mg/11,1 ml kazyrywymabu (120 mg/ml).
Jedna fiolka wielodawkowa zawiera 1332 mg/11,1 ml imdewymabu (120 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbit 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań/infuzji
1 332 mg/11,1 ml
2 fiolki wielodawkowe po 11,1 ml

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie dożylnie lub podskórne
W przypadku podawania dożylnego kazyrywymab i imdewymab należy podać razem
W przypadku podawania podskórnego kazyrywymab i imdewymab należy podać jeden po drugim

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Nie wstrząsać fiolek. Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1601/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI ZAWIERAJĄCEJ KAZYRYWYMAB – fiołka wielodawkowa

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/infuzji
kazyrywymab
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1332 mg/11,1 ml

6. INNE

Należy podawać z imdewymabem

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI ZAWIERAJĄCEJ IMDEWYMAB – fiołka wielodawkowa

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/infuzji
imdevymab
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1332 mg/11,1 ml

6. INNE

Należy podawać z kazarywymabem

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ronapreve 300 mg + 300 mg roztwór do wstrzykiwań/infuzji kazyrywymab i imdewymab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ronapreve i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Ronapreve
3. Jak podawany jest lek Ronapreve
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ronapreve
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ronapreve i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Ronapreve

Ronapreve zawiera substancje czynne „kazyrywymab” i „imdewymab”. Kazyrywymab i imdewymab są rodzajem białek, które nazywa się „przeciwciałami monoklonalnymi”.

W jakim celu stosuje się lek Ronapreve

Ronapreve stosuje się w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg z potwierdzoną chorobą COVID-19, którzy:

- nie wymagają podawania tlenu w leczeniu COVID-19 oraz
- w ocenie lekarza występuje u nich zwiększone ryzyko rozwoju choroby do postaci ciężkiej.

Ronapreve stosuje się w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy wymagają podawania tlenu w leczeniu COVID-19 i u których test na obecność przeciwciał (białek obronnych organizmu) przeciwko COVID-19 dał wynik negatywny.

Ronapreve stosuje się w profilaktyce COVID-19 u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg.

Jak działa Ronapreve

Ronapreve wiąże się z białkiem występującym na powierzchni koronawirusa, zwanym „białkiem wypustki” (lub „kolca”). Uniemożliwia to wirusowi przedostanie się do komórek organizmu i rozprzestrzenianie pomiędzy komórkami.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Ronapreve

Kiedy nie należy podawać leku Ronapreve

- jeśli pacjent ma uczulenie na kazyrywymab, imdewymab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Pacjent powinien jak najszybciej poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Lek może powodować reakcje alergiczne lub reakcje po infuzji lub wstrzyknięciu. Objawy tych reakcji wymieniono w punkcie 4. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 12 lat ani młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg.

Lek Ronapreve a inne leki

Przed otrzymaniem leku Ronapreve należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, którzy podają lek, o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio.

Po podaniu leku Ronapreve:

- należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie, że pacjent otrzymał ten lek w ramach leczenia lub profilaktyki COVID-19
- należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie, że pacjent otrzymał ten lek, jeśli pacjentowi będzie podawana szczepionka przeciwko COVID-19.

Ciąża i karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży.

- Ponieważ nie ma wystarczających informacji, aby mieć pewność, że ten lek można bezpiecznie stosować w trakcie ciąży.
- Ten lek będzie podawany tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia będą przeważać nad potencjalnym ryzykiem dla matki i nienarodzonego dziecka.

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjentka karmi piersią.

- Ponieważ jeszcze nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego lub jaki może wywierać wpływ na niemowlę lub wytwarzanie mleka.
- Lekarz pomoże pacjentce w podjęciu decyzji, czy powinna kontynuować karmienie piersią, czy rozpocząć leczenie tym lekiem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przewiduje się, aby lek miał jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów.

3. Jak podawany jest lek Ronapreve

Jaka dawka leku jest podawana?

Zalecana dawka w leczeniu COVID-19 zależy od nasilenia choroby u danego pacjenta.

Zalecana dawka w leczeniu COVID-19 u osób dorosłych i u młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy nie wymagają tlenoterapii wynosi 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu.

Zalecana dawka w leczeniu COVID-19 u osób dorosłych i u młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy wymagają tlenoterapii wynosi 4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu.

Zalecana dawka w profilaktyce COVID-19 u osób dorosłych i u młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg wynosi 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu.

Zalecana dawka w ciągłej profilaktyce COVID-19 u osób dorosłych i u młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg wynosi 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu podawanych jako dawka początkowa, natomiast kolejne dawki to 300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu, które podaje się raz na cztery tygodnie.

W jaki sposób jest podawany ten lek?

Kazyrywymab i imdewymab można podawać razem w postaci pojedynczej infuzji dożylniej (kroplówka) trwającej od 20 do 60 minut. U pacjentów niewymagających tlenoterapii ten lek można także podawać w zastrzykach, podawanych niezwłocznie jeden po drugim, podskórnie w różne miejsca ciała, jeśli infuzja dożylna opóźniłaby leczenie. Lekarz lub pielęgniarka podejmą decyzję o czasie obserwacji pacjenta po podaniu leku. Obserwacja jest prowadzona na wypadek wystąpienia u pacjenta działań niepożądanych.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas stosowania leku Ronapreve zgłaszano następujące działania niepożądane.

Reakcje po infuzji (kroplówce)

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów reakcji alergicznej lub wymienionej poniżej reakcji w trakcie infuzji lub po jej zakończeniu. Może być konieczne zmniejszenie szybkości podawania, przerwanie lub zatrzymanie infuzji oraz mogą być potrzebne inne leki do leczenia objawów. Do objawów reakcji alergicznej lub reakcji związanych z infuzją mogą należeć:

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

- nudności
- dreszcze
- zawroty głowy
- uderzenia gorąca
- swędzenie
- nieprawidłowo szybki oddech
- wysypka

Rzadko: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób

- ciężka reakcja alergiczna (anafilaksja)
- reakcje alergiczne
- swędząca wysypka

Inne zgłaszane działania niepożądane (częstość nieznana):

- omdlenie, któremu mogą towarzyszyć skurcze lub drżenie mięśni

Reakcje po wstrzyknięciu podskórnym

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów reakcji po wstrzyknięciach.

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

- zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk, ból lub swędząca wysypka w miejscu wstrzyknięcia

Niezbym często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

- zawroty głowy
- obrzęk węzłów chłonnych w pobliżu miejsca wstrzyknięcia

Rzadko: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób

- swędzenie

Inne zgłaszane działania niepożądane (częstość nieznana):

- omdlenie, któremu mogą towarzyszyć skurcze lub drżenie mięśni

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ronapreve

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie fiołki po (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek Ronapreve będzie przechowywany przez fachowy personel medyczny w szpitalu lub przychodni w następujących warunkach:

- **Przed użyciem** przechowywać nieotwarty stężony roztwór leku Ronapreve w lodówce do dnia, w którym będzie potrzebny. Przed rozcieńczeniem skoncentrowany roztwór należy doprowadzić do temperatury pokojowej.
- **Po rozcieńczeniu** lek Ronapreve należy użyć natychmiast. W razie potrzeby worki z rozcieńczonym roztworem można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż 72 godziny oraz w temperaturze pokojowej do 25°C nie dłużej niż 20 godzin. W przypadku przechowywania w lodówce roztwór do infuzji należy doprowadzić do temperatury pokojowej, wyjmując go z lodówki około 30 minut przed podaniem.
- Przygotowane strzykawki należy użyć natychmiast. W razie potrzeby przechowywać przygotowane strzykawki w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż 72 godziny i w temperaturze pokojowej do 25°C nie dłużej niż 24 godziny. W przypadku przechowywania w lodówce strzykawki należy doprowadzić do temperatury pokojowej, wyjmując je z lodówki około 10–15 minut przed podaniem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się obecność cząstek stałych lub zmianę zabarwienia.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ronapreve

- Substancjami czynnymi leku są kazyrywymab oraz imdewymab. Każda fiolka do jednorazowego użycia o objętości 6 ml zawiera 300 mg kazyrywymabu lub 300 mg imdewymabu.
- Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Ronapreve i co zawiera opakowanie

Ronapreve to roztwór do wstrzykiwań lub infuzji. Jest to przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do białego roztwór i jest dostępny w pudełkach tekturowych zawierających po 2 fiolki na opakowanie, po jednej fiolce z każdą substancją czynną.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://ema.europa.eu>

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego. Więcej informacji podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Instrukcje dla fachowego personelu medycznego

Ronapreve 300 mg + 300 mg roztwór do wstrzykiwań/infuzji

Kazyrywymab i imdewymab należy podawać razem w infuzji dożylniej (po rozcieńczeniu) lub kolejno we wstrzyknięciach podskórnych

Kazyrywymab:

Każda fiolka do jednorazowego użycia zawiera 300 mg kazyrywymabu w 2,5 ml (120 mg/ml) w postaci przezroczystego do lekko opalizującego i bezbarwnego do bladożółtego roztworu.

Imdewymab:

Każda fiolka do jednorazowego użycia zawiera 300 mg imdewymabu w 2,5 ml (120 mg/ml) w postaci przezroczystego do lekko opalizującego i bezbarwnego do bladożółtego roztworu.

Podsumowanie leczenia i profilaktyki

Produkt leczniczy Ronapreve jest wskazany:

- w leczeniu COVID-19 u dorosłych i młodzieży w wieku 12 i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19
- w leczeniu COVID-19 osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg otrzymujących tlenoterapię i u których test na obecność przeciwciał przeciw SARS-CoV-2 dał wynik negatywny
- w profilaktyce COVID-19 u dorosłych i młodzieży w wieku 12 i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg.

W zależności od wskazania klinicznego zalecana dawka to:

- 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu lub
- 4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu lub
- 300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu.

Przygotowanie do podania infuzji dożylniej

Stężony roztwór produktu leczniczego Ronapreve należy rozcieńczyć 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu lub 50 mg/ml (5%) roztworem dekstrozy do wstrzykiwań i do infuzji w warunkach aseptycznych. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

1. Wyjąć fiolki z kazyrywymabem i imdewymabem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej przez około 20 minut przed przygotowaniem. Nie wystawiać na bezpośrednie działanie wysokiej temperatury. Nie wstrząsać fiolek.
2. Fiolki z kazyrywymabem i imdewymabem należy obejrzeć przed podaniem, aby upewnić się, że nie zawierają żadnych widocznych cząstek stałych oraz że roztwór nie zmienił zabarwienia. W razie zauważenia widocznych cząstek stałych lub zmiany koloru roztworu fiolkę należy wyrzucić i wymienić na nową.
 - Roztwór w każdej fiołce powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego.
3. Uzyskać napełniony worek do infuzji dożylnych (wykonany z polichlorku winylu [PVC] lub poliolefin [PO]), zawierający 50 ml, 100 ml, 150 ml lub 250 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 50 mg/ml (5%) roztworu dekstrozy do wstrzykiwań.

4. Używając sterylnej strzykawki i igły, pobrać odpowiednią objętość roztworu kazyrywymabu i imdewymabu z każdej odpowiedniej fiołki i wstrzyknąć do napełnionego worka infuzyjnego zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub 50 mg/ml (5%) roztwór dekstrozy do wstrzykiwań (patrz Tabele 1 i 2).
5. Delikatnie wymieszać zawartość worka do infuzji poprzez odwracanie go. Nie wstrząsać.
6. Ten produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących, w związku z tym rozcieńczony roztwór do infuzji należy podać natychmiast.
 - Jeżeli natychmiastowe podanie nie jest możliwe, przechowywać rozcieńczony roztwór kazyrywymabu i imdewymabu do infuzji w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż 72 godziny i w temperaturze pokojowej do 25°C nie dłużej niż 20 godzin. W przypadku przechowywania w lodówce roztwór do infuzji należy doprowadzić do temperatury pokojowej, wyjmując go z lodówki około 30 minut przed podaniem.

Tabela 1: Instrukcja dotycząca zalecanego rozcieńczenia i infuzji dożylniej 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu lub 300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu

Wskazanie	Wielkość worka infuzyjnego uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%)	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiołki i wstrzyknąć do jednego worka infuzyjnego o pojemności 50-250 ml, uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) do jednoczesnego podawania	Minimalny czas infuzji
Leczenie (pacjenci niewymagający tlenoterapii), profilaktyka poekspozycyjna (pojedyncza dawka), profilaktyka przedekspozycyjna (dawka początkowa)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu	10 ml	2,5 ml roztworu z dwóch jednorazowych fiołek zawierających 300 mg kazyrywymabu 2,5 ml roztworu z dwóch jednorazowych fiołek zawierających 300 mg imdewymabu	20 minut
	250 ml				30 minut
Profilaktyka przedekspozycyjna (dawka powtarzana)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu	5 ml	2,5 ml roztworu z jednej jednorazowej fiołki zawierającej 300 mg kazyrywymabu 2,5 ml roztworu z jednej jednorazowej fiołki zawierającej 300 mg imdewymabu	20 minut
	250 ml				30 minut

Tabela 2: Instrukcje dotyczące zalecanego rozcieńczenia i infuzji dożyłnej dawki 4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu

Wskazanie	Wielkość worka infuzyjnego uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%)	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiołki i wstrzyknąć do jednego worka infuzyjnego o pojemności 50-250 ml, uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) do jednoczesnego podawania	Minimalny czas infuzji
Leczenie (pacjenci wymagający tlenoterapii)	250 ml*	4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu	66,6 ml	33,3 ml łącznie kazyrywymabu z jednorazowych fiołek zawierających 300 mg kazyrywymabu 33,3 ml łącznie imdewymabu z jednorazowych fiołek zawierających 300 mg imdewymabu	60 minut

* Przed dodaniem kazyrywymabu i imdewymabu pobrać i usunąć 66,6 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) z worka infuzyjnego

Podawanie w postaci infuzji dożyłnej

Ronapreve roztwór do infuzji powinien być podawany przez wykwalifikowany fachowy personel medyczny stosujący technikę aseptyczną.

- Zgromadzić zalecane materiały do infuzji:
 - Zestaw do infuzji z polichlorku winylu (PVC), PVC powlekanego polietylenem (PE) lub poliuretanu (PU).
 - Filtr końcowy obecny na stałe lub dołączany do zestawu infuzyjnego, o wielkości porów od 0,2 µm do 5 µm, z polieterosulfonu, polisulfonu lub poliamidu, do podań dożylnych.
- Podłączyć zestaw do infuzji do worka infuzyjnego.
- Napełnić zestaw do infuzji.
- Podać cały roztwór do infuzji znajdujący się w worku z użyciem pompy lub grawitacyjnie za pośrednictwem linii dożyłnej zawierającej jałowy filtr końcowy obecny na stałe lub dołączany do zestawu infuzyjnego, o wielkości porów od 0,2 µm do 5 µm, z polieterosulfonu, polisulfonu lub poliamidu, do podań dożylnych.
- Infuzję należy podawać przez 20-60 minut. Szybkość infuzji można zmniejszyć, przerwać lub zakończyć podawanie, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy związane z infuzją lub inne działania niepożądane.
- Przygotowanego roztworu do infuzji nie należy podawać równocześnie z żadnym innym produktem leczniczym. Nie wiadomo, czy kazyrywymab i imdewymab do wstrzykiwań wykazuje zgodność farmaceutyczną z roztworami dożylnymi i produktami leczniczymi innymi niż 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztwór dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

- Po zakończeniu infuzji przepłukać cewniki 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworem dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%), aby zapewnić podanie wymaganej dawki.

Przygotowanie do wstrzyknięcia podskórnego

Wyjąć fiołki z kazyrywymabem i imdewymabem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej przez około 20 minut przed przygotowaniem. Nie wystawiać na bezpośrednie działanie wysokiej temperatury. Nie wstrząsać fiołek.

Fiołki z kazyrywymabem i imdewymabem należy obejrzeć przed podaniem, aby upewnić się, że nie zawierają żadnych widocznych cząstek stałych oraz że roztwór nie zmienił zabarwienia. W razie zauważenia widocznych cząstek stałych lub zmiany koloru roztworu fiołkę należy wyrzucić i wymienić na nową. Roztwór w każdej fiołce powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego.

1. Produkt leczniczy Ronapreve należy przygotować z użyciem właściwej liczby strzykawk (patrz Tabela 3). Przygotować polipropylenowe strzykawki o pojemności 3 ml lub 5 ml z końcówką typu luer i z igłami transferowymi o rozmiarze 21G.
2. Używając sterylnej strzykawki i igły, pobrać odpowiednią objętość roztworu kazyrywymabu i imdewymabu z każdej odpowiedniej fiołki do oddzielnych strzykawk (patrz Tabela 3), tak aby uzyskać łącznie 4 strzykawki w przypadku łącznej całkowitej dawki 1200 mg i 2 strzykawki w przypadku łącznej całkowitej dawki 600 mg. Przechowywać wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego zgodnie z zaleceniami.
3. Wymienić igłę transferową 21G na igłę 25G lub 27G do wstrzykiwań podskórnych.
4. Ten produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących, w związku z tym zawartość przygotowanych strzykawk należy podać natychmiast. Jeżeli natychmiastowe podanie nie jest możliwe, przechowywać przygotowany roztwór kazyrywymabu i imdewymabu w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż 72 godziny i w temperaturze pokojowej do 25°C nie dłużej niż 24 godziny. W przypadku przechowywania w lodówce strzykawki należy doprowadzić do temperatury pokojowej, wyjmując je z lodówki około 10–15 minut przed podaniem.

Tabela 3: Przygotowanie 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu lub 300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu do wstrzyknięcia podskórnego

Wskazanie	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiołki, aby przygotować 4 strzykawki
Leczenie (pacjenci niewymagający tlenoterapii), profilaktyka poekspozycyjna (pojedyncza dawka), Profilaktyka przedekspozycyjna (dawka początkowa)	600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu	10 ml	2,5 ml roztworu z dwóch jednorazowych fiołek zawierających 300 mg kazyrywymabu 2,5 ml roztworu z dwóch jednorazowych fiołek zawierających 300 mg imdewymabu
Wskazanie	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiołki, aby przygotować 2 strzykawki
Profilaktyka przedekspozycyjna (dawka powtarzana)	300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu	5 ml	2,5 ml roztworu z jednej jednorazowej fiołki zawierającej 300 mg kazyrywymabu 2,5 ml roztworu z jednej jednorazowej fiołki zawierającej 300 mg imdewymabu

Podawanie wstrzyknięć podskórnych

- W celu podania produktu leczniczego Ronapreve w dawce 1200 mg (600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu) zebrać 4 strzykawki (Tabela 3) i przygotować je do wstrzyknięć podskórnych.
- W celu podania produktu leczniczego Ronapreve w dawce 600 mg (300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu) zebrać 2 strzykawki (Tabela 3) i przygotować je do wstrzyknięć podskórnych.
- Ze względu na objętość, kolejne wstrzyknięcia podskórne kazyrywymabu i imdewymabu powinny być podawane w inne miejsca ciała (w górną część uda, tylną zewnętrzną część ramienia lub w brzuch, unikając obszaru 5 cm wokół pępka i linii talii).

Monitorowanie i zgłaszanie działań niepożądanych

- Należy monitorować pacjenta pod kątem działań niepożądanych w trakcie podawania infuzji lub wstrzyknięcia i po ich zakończeniu, zgodnie z aktualnymi zasadami postępowania medycznego. Może być konieczne zmniejszenie szybkości podawania, przerwanie lub zatrzymanie infuzji, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy związane z infuzją lub inne działania niepożądane. W razie wystąpienia objawów istotnej klinicznie reakcji nadwrażliwości lub anafilaksji należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego i rozpocząć stosowanie odpowiednich leków i (lub) leczenia wspomagającego.
- Działania niepożądane należy zgłaszać za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

Przechowywanie

- **Przed użyciem** przechowywać fiołki z kazyrywymabem i imdewymabem w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C do czasu, gdy będą potrzebne. Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie fiołki po „EXP”.
- Koncentraty kazyrywymabu i imdewymabu są przezroczystymi do lekko opalizujących, bezbarwnymi do bledożółtych roztworami.
- **Przed rozcieńczeniem** pozostawić fiołki z kazyrywymabem i imdewymabem, aby osiągnęły temperaturę pokojową (do 25°C).
- **Po pierwszym przebicium korka fiołki 6 ml** produkt leczniczy należy zużyć natychmiast, a wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć.
- **Po rozcieńczeniu** produkt leczniczy Ronapreve należy podać natychmiast. W razie potrzeby worki z rozcieńczonym roztworem można przechowywać do 20 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C) i nie dłużej niż 72 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu leczniczego przed podaniem odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/infuzji kazyrywymab i imdewymab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ronapreve i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Ronapreve
3. Jak podawany jest lek Ronapreve
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ronapreve
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ronapreve i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Ronapreve

Ronapreve zawiera substancje czynne „kazyrywymab” i „imdewymab”. Kazyrywymab i imdewymab są rodzajem białek, które nazywa się „przeciwciałami monoklonalnymi”.

W jakim celu stosuje się lek Ronapreve

Ronapreve stosuje się w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg z potwierdzoną chorobą COVID-19, którzy:

- nie wymagają podawania tlenu w leczeniu COVID-19 oraz
- w ocenie lekarza występuje u nich zwiększone ryzyko rozwoju choroby do postaci ciężkiej.

Ronapreve stosuje się w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy wymagają podawania tlenu w leczeniu COVID-19 i u których test na obecność przeciwciał (białek obronnych organizmu) przeciwko COVID-19 dał wynik negatywny.

Ronapreve stosuje się w profilaktyce COVID-19 u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg.

Jak działa Ronapreve

Ronapreve wiąże się z białkiem występującym na powierzchni koronawirusa, zwanym „białkiem wypustki” (lub „kolca”). Uniemożliwia to wirusowi przedostanie się do komórek organizmu i rozprzestrzenianie pomiędzy komórkami.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Ronapreve

Kiedy nie należy podawać leku Ronapreve

- jeśli pacjent ma uczulenie na kazyrywymab, imdewymab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Pacjent powinien jak najszybciej poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Lek może powodować reakcje alergiczne lub reakcje po infuzji lub wstrzyknięciu. Objawy tych reakcji wymieniono w punkcie 4. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 12 lat ani młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg.

Lek Ronapreve a inne leki

Przed otrzymaniem leku Ronapreve należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, którzy podają lek, o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio.

Po podaniu leku Ronapreve:

- należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie, że pacjent otrzymał ten lek w ramach leczenia lub profilaktyki COVID-19
- należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie, że pacjent otrzymał ten lek, jeśli pacjentowi będzie podawana szczepionka przeciwko COVID-19.

Ciąża i karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży.

- Ponieważ nie ma wystarczających informacji, aby mieć pewność, że ten lek można bezpiecznie stosować w trakcie ciąży.
- Ten lek będzie podawany tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia będą przeważać nad potencjalnym ryzykiem dla matki i nienarodzonego dziecka.

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjentka karmi piersią.

- Ponieważ jeszcze nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego lub jaki może wywierać wpływ na niemowlę lub wytwarzanie mleka.
- Lekarz pomoże pacjentce w podjęciu decyzji, czy powinna kontynuować karmienie piersią, czy rozpocząć leczenie tym lekiem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przewiduje się, aby lek miał jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów.

3. Jak podawany jest lek Ronapreve

Jaka dawka leku jest podawana?

Zalecana dawka w leczeniu COVID-19 zależy od nasilenia choroby u danego pacjenta.

Zalecana dawka w leczeniu COVID-19 u osób dorosłych i u młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy nie wymagają tlenoterapii wynosi 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu.

Zalecana dawka w leczeniu COVID-19 u osób dorosłych i u młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy wymagają tlenoterapii wynosi 4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu.

Zalecana dawka w profilaktyce COVID-19 u osób dorosłych i u młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg wynosi 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu.

Zalecana dawka w ciągłej profilaktyce COVID-19 u osób dorosłych i u młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg wynosi 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu podawanych jako dawka początkowa, natomiast kolejne dawki to 300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu, które podaje się raz na cztery tygodnie.

W jaki sposób jest podawany ten lek?

Kazyrywymab i imdewymab można podawać razem w postaci pojedynczej infuzji dożylniej (kroplówka) trwającej od 20 do 60 minut. U pacjentów niewymagających tlenoterapii ten lek można także podawać w zastrzykach, podawanych niezwłocznie jeden po drugim, podskórnie w różne miejsca ciała, jeśli infuzja dożylna opóźniłaby leczenie. Lekarz lub pielęgniarka podejmą decyzję o czasie obserwacji pacjenta po podaniu leku. Obserwacja jest prowadzona na wypadek wystąpienia u pacjenta działań niepożądanych.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas stosowania leku Ronapreve zgłaszano następujące działania niepożądane.

Reakcje po infuzji (kroplówce)

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów reakcji alergicznej lub wymienionej poniżej reakcji w trakcie infuzji lub po jej zakończeniu. Może być konieczne zmniejszenie szybkości podawania, przerwanie lub zatrzymanie infuzji oraz mogą być potrzebne inne leki do leczenia objawów. Do objawów reakcji alergicznej lub reakcji związanych z infuzją mogą należeć:

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

- nudności
- dreszcze
- zawroty głowy
- uderzenia gorąca
- swędzenie
- nieprawidłowo szybki oddech
- wysypka

Rzadko: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób

- ciężka reakcja alergiczna (anafilaksja)
- reakcje alergiczne
- swędząca wysypka

Inne zgłaszane działania niepożądane (częstość nieznana):

- omdlenie, któremu mogą towarzyszyć skurcze lub drżenie mięśni

Reakcje po wstrzyknięciu podskórnym

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów reakcji po wstrzyknięciach.

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

- zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk, ból lub swędząca wysypka w miejscu wstrzyknięcia

Niezbym często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

- zawroty głowy
- obrzęk węzłów chłonnych w pobliżu miejsca wstrzyknięcia

Rzadko: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób

- swędzenie

Inne zgłaszane działania niepożądane (częstość nieznana):

- omdlenie, któremu mogą towarzyszyć skurcze lub drżenie mięśni

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ronapreve

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie fiołki po (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek Ronapreve będzie przechowywany przez fachowy personel medyczny w szpitalu lub przychodni w następujących warunkach:

- **Przed użyciem** przechowywać nieotwarty stężony roztwór leku Ronapreve w lodówce do dnia, w którym będzie potrzebny. Przed rozcieńczeniem skoncentrowany roztwór należy doprowadzić do temperatury pokojowej.
- **Po rozcieńczeniu** lek Ronapreve należy użyć natychmiast. W razie potrzeby worki z rozcieńczonym roztworem można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż 72 godziny oraz w temperaturze pokojowej do 25°C nie dłużej niż 20 godzin. W przypadku przechowywania w lodówce roztwór do infuzji należy doprowadzić do temperatury pokojowej, wyjmując go z lodówki około 30 minut przed podaniem.
- Przygotowane strzykawki należy użyć natychmiast. W razie potrzeby przechowywać przygotowane strzykawki w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż 72 godziny i w temperaturze pokojowej do 25°C nie dłużej niż 24 godziny. W przypadku przechowywania w lodówce strzykawki należy doprowadzić do temperatury pokojowej, wyjmując je z lodówki około 10–15 minut przed podaniem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się obecność cząstek stałych lub zmianę zabarwienia.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ronapreve

- Substancjami czynnymi leku są kazyrywymab oraz imdewymab. Każda fiolka wielodawkowa o objętości 20 ml zawiera 1332 mg kazyrywymabu lub 1332 mg imdewymabu.
- Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Ronapreve i co zawiera opakowanie

Ronapreve to roztwór do wstrzykiwań lub infuzji. Jest to przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego roztwór i jest dostępny w pudełkach tekturowych zawierających po 2 fiolki na opakowanie, po jednej fiolce z każdą substancją czynną.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://ema.europa.eu>

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego. Więcej informacji podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Instrukcje dla fachowego personelu medycznego

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/infuzji

Kazyrywymab i imdewymab należy podawać razem w infuzji dożylniej (po rozcieńczeniu) lub kolejno we wstrzyknięciach podskórnych

Kazyrywymab:

Każda fiolka wielodawkowa zawiera 1332 mg kazyrywymabu w 11,1 ml (120 mg/ml) w postaci przezroczystego do lekko opalizującego i bezbarwnego do bladożółtego roztworu.

Imdewymab:

Każda fiolka wielodawkowa zawiera 1332 mg imdewymabu w 11,1 ml (120 mg/ml) w postaci przezroczystego do lekko opalizującego i bezbarwnego do bladożółtego roztworu.

Podsumowanie leczenia i profilaktyki

Produkt leczniczy Ronapreve jest wskazany:

- w leczeniu COVID-19 u dorosłych i młodzieży w wieku 12 i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19
- w leczeniu COVID-19 osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg otrzymujących tlenoterapię i u których test na obecność przeciwciał przeciw SARS-CoV-2 dał wynik negatywny
- w profilaktyce COVID-19 u dorosłych i młodzieży w wieku 12 i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg.

W zależności od wskazania klinicznego zalecana dawka to:

- 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu lub
- 4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu lub
- 300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu.

Przygotowanie do podania infuzji dożylniej

Stężony roztwór produktu leczniczego Ronapreve należy rozcieńczyć 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu lub 50 mg/ml (5%) roztworem dekstrozy do wstrzykiwań i do infuzji w warunkach aseptycznych. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

1. Wyjąć fiolki z kazyrywymabem i imdewymabem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej przez około 20 minut przed przygotowaniem. Nie wystawiać na bezpośrednie działanie wysokiej temperatury. Nie wstrząsać fiolek.
2. Fiolki z kazyrywymabem i imdewymabem należy obejrzeć przed podaniem, aby upewnić się, że nie zawierają żadnych widocznych cząstek stałych oraz że roztwór nie zmienił zabarwienia. W razie zauważenia widocznych cząstek stałych lub zmiany koloru roztworu fiolkę należy wyrzucić i wymienić na nową.
 - Roztwór w każdej fiołce powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego.
3. Uzyskać napełniony worek do infuzji dożylnych (wykonany z polichlorku winylu [PVC] lub poliolefin [PO]), zawierający 50 ml, 100 ml, 150 ml lub 250 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 50 mg/ml (5%) roztworu dekstrozy do wstrzykiwań.
4. Używając sterylnej strzykawki i igły, pobrać odpowiednią objętość roztworu kazyrywymabu i imdewymabu z każdej odpowiedniej fiolki i wstrzyknąć do napełnionego worka infuzyjnego zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub 50 mg/ml (5%) roztwór dekstrozy do wstrzykiwań (patrz Tabele 1 i 2).
5. Delikatnie wymieszać zawartość worka do infuzji poprzez odwracanie go. Nie wstrząsać.

6. Ten produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących, w związku z tym rozcieńczony roztwór do infuzji należy podać natychmiast.
- Jeżeli natychmiastowe podanie nie jest możliwe, przechowywać rozcieńczony roztwór kazyrywymabu i imdewymabu do infuzji w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż 72 godziny i w temperaturze pokojowej do 25°C nie dłużej niż 20 godzin. W przypadku przechowywania w lodówce roztwór do infuzji należy doprowadzić do temperatury pokojowej, wyjmując go z lodówki około 30 minut przed podaniem.

Tabela 1: Instrukcja dotycząca zalecanego rozcieńczania i infuzji dożyłnej 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu lub 300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu

Wsказanie	Wielkość worka infuzyjnego uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%)	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiołki i wstrzyknąć do jednego worka infuzyjnego o pojemności 50-250 ml, uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) do jednoczesnego podawania	Minimalny czas infuzji
	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu	10 ml	5 ml roztworu z jednej wielodawkowej fiołki zawierającej 1332 mg kazyrywymabu 5 ml roztworu z jednej wielodawkowej fiołki zawierającej 1332 mg imdewymabu	20 minut
Leczenie (pacjenci niewymagający tlenoterapii), profilaktyka poekspozycyjna (pojedyncza dawka), profilaktyka przedekspozycyjna (dawka początkowa)	250 ml				30 minut

Wskazanie	Wielkość worka infuzyjnego uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%)	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiolki i wstrzyknąć do jednego worka infuzyjnego o pojemności 50-250 ml, uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) do jednoczesnego podawania	Minimalny czas infuzji
	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	300 mg kazyrywymabu i 300 mg im dewymabu	5 ml	2,5 ml roztworu z jednej wielodawkowej fiolki zawierającej 1332 mg kazyrywymabu 2,5 ml roztworu z jednej wielodawkowej fiolki zawierającej 1332 mg im dewymabu	20 minut
Profilaktyka przedekspozycyjna (dawka powtarzana)					30 minut

Tabela 2: Instrukcje dotyczące zalecanego rozcieńczenia i infuzji dożylną dawki 4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu

Wskazanie	Wielkość worka infuzyjnego uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%)	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiołki i wstrzyknąć do jednego worka infuzyjnego o pojemności 50-250 ml, uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) do jednoczesnego podawania	Minimalny czas infuzji
Leczenie (pacjenci wymagający tlenoterapii)	250 ml*	4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu	66,6 ml	11,1 ml łącznie kazyrywymabu z wielodawkowych fiołek zawierających 1 332 mg kazyrywymabu i 11,1 ml łącznie imdewymabu z wielodawkowych fiołek zawierających 1 332 mg imdewymabu	60 minut

* Przed dodaniem kazyrywymabu i imdewymabu pobrać i usunąć 66,6 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) z worka infuzyjnego

Podawanie w postaci infuzji dożylną

Ronapreve roztwór do infuzji powinien być podawany przez wykwalifikowany fachowy personel medyczny stosujący technikę aseptyczną.

- Zgromadzić zalecane materiały do infuzji:
 - Zestaw do infuzji z polichlorku winylu (PVC), PVC powlekanego polietylenem (PE) lub poliuretanu (PU).
 - Filtr końcowy obecny na stałe lub dołączany do zestawu infuzyjnego, o wielkości porów od 0,2 µm do 5 µm, z polieterosulfonu, polisulfonu lub poliamidu, do podań dożylnych.
- Podłączyć zestaw do infuzji do worka infuzyjnego.
- Napełnić zestaw do infuzji.
- Podać cały roztwór do infuzji znajdujący się w worku z użyciem pompy lub grawitacyjnie za pośrednictwem linii dożylną zawierającej jałowy filtr końcowy obecny na stałe lub dołączany do zestawu infuzyjnego, o wielkości porów od 0,2 µm do 5 µm, z polieterosulfonu, polisulfonu lub poliamidu, do podań dożylnych.
- Infuzję należy podawać przez 20-60 minut. Szybkość infuzji można zmniejszyć, przerwać lub zakończyć podawanie, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy związane z infuzją lub inne działania niepożądane.

- Przygotowanego roztworu do infuzji nie należy podawać równocześnie z żadnym innym produktem leczniczym. Nie wiadomo, czy kazyrywymab i imdewymab do wstrzykiwań wykazuje zgodność farmaceutyczną z roztworami dożylnymi i produktami leczniczymi innymi niż 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztwór dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).
- Po zakończeniu infuzji przepłukać cewniki 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworem dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%), aby zapewnić podanie wymaganej dawki.

Przygotowanie do wstrzyknięcia podskórnego

Wyjąć fiolki z kazyrywymabem i imdewymabem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej przez około 20 minut przed przygotowaniem. Nie wystawiać na bezpośrednie działanie wysokiej temperatury. Nie wstrząsać fiolek.

Fiolki z kazyrywymabem i imdewymabem należy obejrzeć przed podaniem, aby upewnić się, że nie zawierają żadnych widocznych cząstek stałych oraz że roztwór nie zmienił zabarwienia. W razie zauważenia widocznych cząstek stałych lub zmiany koloru roztworu fiolkę należy wyrzucić i wymienić na nową. Roztwór w każdej fiołce powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego.

1. Produkt leczniczy Ronapreve należy przygotować z użyciem właściwej liczby strzykawk (patrz Tabela 3). Przygotować polipropylenowe strzykawki o pojemności 3 ml lub 5 ml z końcówką typu luer i z igłami transferowymi o rozmiarze 21G.
2. Używając sterylnej strzykawki i igły, pobrać odpowiednią objętość roztworu kazyrywymabu i imdewymabu z każdej odpowiedniej fiolki do oddzielnych strzykawk (patrz Tabela 3), tak aby uzyskać łącznie 4 strzykawki w przypadku łącznej całkowitej dawki 1200 mg i 2 strzykawki w przypadku łącznej całkowitej dawki 600 mg. Przechowywać wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego zgodnie z zaleceniami.
3. Wymienić igłę transferową 21G na igłę 25G lub 27G do wstrzykiwań podskórnych.
4. Ten produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących, w związku z tym zawartość przygotowanych strzykawk należy podać natychmiast. Jeżeli natychmiastowe podanie nie jest możliwe, przechowywać przygotowany roztwór kazyrywymabu i imdewymabu w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż 72 godziny i w temperaturze pokojowej do 25°C nie dłużej niż 24 godziny. W przypadku przechowywania w lodówce strzykawki należy doprowadzić do temperatury pokojowej, wyjmując je z lodówki około 10–15 minut przed podaniem.

Tabela 3: Przygotowanie 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu lub 300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu do wstrzyknięcia podskórnego

Wskazanie	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiolki, aby przygotować 4 strzykawki
Leczenie (pacjenci niewymagający tlenoterapii), profilaktyka poekspozycyjna (pojedyncza dawka), Profilaktyka przedekspozycyjna (dawka początkowa)	600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu	10 ml	2,5 ml (2x) roztworu z jednej wielodawkowej fiolki zawierającej 1332 mg kazyrywymabu 2,5 ml (2x) roztworu z jednej wielodawkowej fiolki zawierającej z 1332 mg imdewymabu

Wskazanie	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiolki, aby przygotować 2 strzykawki
Profilaktyka przedekspozycyjna (dawka powtarzana)	300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu	5 ml	2,5 ml roztworu z jednej wielodawkowej fiolki zawierającej 1332 mg kazyrywymabu 2,5 ml roztworu z jednej wielodawkowej fiolki zawierającej z 1332 mg imdewymabu

Podawanie wstrzyknięć podskórnych

- W celu podania produktu leczniczego Ronapreve w dawce 1200 mg (600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu) zebrać 4 strzykawki (Tabela 3) i przygotować je do wstrzyknięć podskórnych.
- W celu podania produktu leczniczego Ronapreve w dawce 600 mg (300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu) zebrać 2 strzykawki (Tabela 3) i przygotować je do wstrzyknięć podskórnych.
- Ze względu na objętość, kolejne wstrzyknięcia podskórne kazyrywymabu i imdewymabu powinny być podawane w inne miejsca ciała (w górną część uda, tylną zewnętrzną część ramienia lub w brzuch, unikając obszaru 5 cm wokół pępka i linii talii).

Monitorowanie i zgłaszanie działań niepożądanych

- Należy monitorować pacjenta pod kątem działań niepożądanych w trakcie podawania infuzji lub wstrzyknięcia i po ich zakończeniu, zgodnie z aktualnymi zasadami postępowania medycznego. Może być konieczne zmniejszenie szybkości podawania, przerwanie lub zatrzymanie infuzji, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy związane z infuzją lub inne działania niepożądane. W razie wystąpienia objawów istotnej klinicznie reakcji nadwrażliwości lub anafilaksji należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego i rozpocząć stosowanie odpowiednich leków i (lub) leczenia wspomagającego.
- Działania niepożądane należy zgłaszać za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

Przechowywanie

- **Przed użyciem** przechowywać fiolki z kazyrywymabem i imdewymabem w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C do czasu, gdy będą potrzebne. Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie fiolki po „EXP”.
- Koncentraty kazyrywymabu i imdewymabu są przezroczystymi do lekko opalizujących, bezbarwnymi do bledożółtych roztworami.
- **Przed rozcieńczeniem** pozostawić fiolki z kazyrywymabem i imdewymabem, aby osiągnęły temperaturę pokojową (do 25°C).
- **Po pierwszym przebicium korka fiolki 20 ml:** jeśli zawartość fiolki nie zostanie zużyta natychmiast, produkt leczniczy w fiolce można przechowywać przez 16 godzin w temperaturze pokojowej do 25°C lub przez 48 godzin w lodówce (od 2°C do 8°C). Za inny czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

- **Po rozcieńczeniu** produkt leczniczy Ronapreve należy podać natychmiast. W razie potrzeby worki z rozcieńczonym roztworem można przechowywać do 20 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C) i nie dłużej niż 72 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy użyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie użyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu leczniczego przed podaniem odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.