

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ronapreve 300 mg + 300 mg raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Skupno pakiranje 300-mg enoodmernih vial

Ena viala kasirivimaba vsebuje 300 mg kasirivimaba v 2,5 ml (120 mg/ml).

Ena viala imdevimaba vsebuje 300 mg imdevimaba v 2,5 ml (120 mg/ml).

Kasirivimab in imdevimab sta nevtralizirajoči IgG1 rekombinantni humani monoklonski protitelesi, pridobljeni s tehnologijo rekombinantne DNA iz celic jajčnika kitajskega hrčka.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina s pH 6,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ronapreve je indicirano za:

- zdravljenje bolezní COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg, ki ne potrebujejo dodatek kisika in imajo povečano tveganje za napredovanje bolezní COVID-19 v hudo obliko;
- zdravljenje bolezní COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg, ki prejemaó dodatek kisika in imajo negativen izvid testa na protitelesa SARS-CoV-2;
- preprečevanje bolezní COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg.

Pri uporabi zdravila Ronapreve je treba upoštevati informacije o delovanju zdravila Ronapreve proti različicam virusa posebnega pomena. Glejte poglavji 4.4 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo je treba dajati v pogojih, ki omogočajo obvladovanje hudih preobčutljivostnih reakcij, na primer anafilaksije. Po dajanju zdravila je treba bolnika spremljati v skladu z lokalno medicinsko prakso.

Odmerjanje

Zdravljenje

Odmerjanje pri bolnikih, ki ne potrebujejo dodatka kisika, je 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba v enkratni intravenski infuziji ali s subkutanim injiciranjem (glejte preglednici 1 in 3). Glejte poglavji 4.4 in 5.1. Samo ti bolniki morajo kasirivimab in imdevimab prejeti v 7 dneh po nastopu simptomov bolezni COVID-19.

Odmerjanje pri bolnikih, ki potrebujejo dodatek kisika (vključno s pripomočki z nizkim in visokim pretokom, mehansko ventilacijo ali ekstrakorporealno membransko oksigenacijo (ECMO)), je 4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba v enkratni intravenski infuziji (glejte preglednico 2 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Glejte poglavje 5.1.

Preprečevanje

Profilaksa po izpostavljenosti

Odmerjanje pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več in s telesno maso vsaj 40 kg, je 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba, danih z eno intravensko infuzijo ali s subkutanim injiciranjem (glejte preglednici 1 in 3).

Kasirivimab in imdevimab mora oseba prejeti čim prej po stiku s primerom bolezni COVID-19.

Profilaksa pred izpostavljenostjo

Začetni odmerek pri odraslih bolnikih in mladostnikih, starih 12 let ali več in s telesno maso vsaj 40 kg, je 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba, danih z eno intravensko infuzijo ali s subkutanim injiciranjem (glejte preglednici 1 in 3). Nadaljnji odmerki 300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba, aplicirani z intravensko infuzijo ali s subkutanim injiciranjem, se lahko daje vsake 4 tedne, dokler profilaksa ni več potrebna. Podatkov o ponovnih odmerkih za obdobje, daljše od 24 tednov (6 odmerkov), ni.

Izpuščeni odmerki

V primeru ponovnih odmerkov za profilakso pred izpostavljenostjo je treba izpuščeni odmerek zdravila Ronapreve uporabiti čim prej. Nato je treba urnik uporabe zdravila prilagoditi, da se ohrani ustrezen presledek med odmerki.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kasirivimaba in imdevimaba pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Ronapreve je namenjeno samo za intravensko ali subkutano uporabo.

Intravensko infundiranje

Za podrobna navodila o pripravi in dajanju zdravila Ronapreve glejte poglavje 6.6.

Preglednica 1: Priporočena navodila za redčenje in intravensko infundiranje za 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba ali 300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba

Indikacija	Velikost napolnjene infuzijske vrečke z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze	Odmerek zdravila Ronapreve	Skupen volumen za 1 odmerek	Volumen, ki ga je treba izvleči iz posamezne vial in injicirati v eno 50- do 250-ml napolnjeno infuzijsko vrečko z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze, namenjeno sočasemu dajanju	Minimalen čas infundiranja
Zdravljenje (bolnikov, ki ne prejemajo dodatka kisika), profilaksa po izpostavljenosti (enkratni odmerek), profilaksa pred izpostavljenostjo (začetni odmerek)	50 ml 100 ml 150 ml	600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba	10 ml	2,5 ml iz dveh 300-mg enoodmernih vial kasirivimaba 2,5 ml iz dveh 300-mg enoodmernih vial imdevimaba	20 minut
	250 ml				30 minut
Profilaksa pred izpostavljenostjo (ponovni odmerek)	50 ml 100 ml 150 ml	300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml iz ene 300-mg enoodmerne vial kasirivimaba 2,5 ml iz ene 300-mg enoodmerne vial imdevimaba	20 minut
	250 ml				30 minut

Preglednica 2: Priporočena navodila za redčenje in intravensko infundiranje za 4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba

Indikacija	Velikost napolnjene infuzijske vrečke z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze	Odmerek zdravila Ronapreve	Celoten volumen za 1 odmerek	Volumen, ki ga je treba izvleči iz posamezne vial in injicirati v eno 50- do 250-ml napolnjeno infuzijsko vrečko z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze, namenjeno sočasnemu dajanju	Minimalen čas infundiranja
Zdravljenje (bolnikov, ki prejemajo dodatek kisika)	250 ml*	4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba	66,6 ml	Skupno 33,3 ml kasirivimaba iz 300-mg enoodmernih vial Skupno 33,3 ml imdevimaba iz 300-mg enoodmernih vial <i>Glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml</i>	60 minut

* Pred dodajanjem kasirivimaba in imdevimaba izvlecite in zavržite 66,6 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze iz infuzijske vrečke.

Če se pri bolniku pojavijo z infundiranjem povezani dogodki ali drugi neželeni učinki, se infundiranje lahko upočasni, prekine ali preneha (glejte poglavje 4.4).

Subkutano injiciranje

Za podrobna navodila o pripravi in dajanju zdravila Ronapreve glejte poglavje 6.6.

Subkutane injekcije kasirivimaba in imdevimaba aplicirajte zaporedno na različna mesta na telesu (zgornji del stegen, zunanji del nadlakti ali trebuh; izogibajte se predelu 5 cm okoli popka in predelu okrog pasu).

Preglednica 3: Priprava 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba ali 300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba za subkutano injiciranje

Indikacija	Odmerek zdravila Ronapreve	Skupen volumen za 1 odmerek	Volumen, ki ga je treba izveči iz posamezne viala za pripravo 4 injekcijskih brizg
Zdravljenje (bolnikov, ki ne prejemajo dodatka kisika), profilaksa po izpostavljenosti (enkratni odmerek), profilaksa pred izpostavljenostjo (začetni odmerek)	600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba	10 ml	2,5 ml iz dveh 300-mg enoodmernih vial kasirivimaba 2,5 ml iz dveh 300-mg enoodmernih vial imdevimaba
Indikacija	Odmerek zdravila Ronapreve	Skupen volumen za 1 odmerek	Volumen, ki ga je treba izveči iz posamezne viala za pripravo 2 injekcijskih brizg
Profilaksa pred izpostavljenostjo (ponovni odmerek)	300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml iz ene 300-mg enoodmerne viala kasirivimaba 2,5 ml iz ene 300-mg enoodmerne viala imdevimaba

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Aktivnost proti različicam virusa SARS-CoV-2

Pri odločitvah glede uporabe zdravila Ronapreve za zdravljenje ali preprečevanje je treba upoštevati, kar je znano o značilnostih krožečih virusov SARS-CoV-2, vključno z regionalnimi ali geografskimi razlikami in razpoložljivimi informacijami o vzorcih občutljivosti na zdravilo Ronapreve. Glejte poglavje 5.1.

Kadar so na voljo podatki o molekularnem testiranju ali sekvenciranju, je treba pri izbiri protivirusnega zdravljenja izključiti različice SARS-CoV-2, za katere se je izkazalo, da imajo zmanjšano občutljivost na zdravilo Ronapreve.

Subkutano dajanje za zdravljenje bolezni COVID-19

Klinična učinkovitost subkutano danega zdravila Ronapreve za zdravljenje bolezni COVID-19 v kliničnih preskušanjih ni bila ocenjena (glejte poglavje 5.1). Farmakokinetika kasirivimaba in imdevimaba v prvih 48 urah po subkutanem dajanju 600 mg vsakega od obeh monoklonskih protiteles kaže na manjšo serumsko izpostavljenost v primerjavi z intravenskim dajanjem enakega odmerka. Ni znano, ali razlike v začetni sistemski izpostavljenosti povzročijo razlike v klinični učinkovitosti. Priporočljivo je, da se subkutani način dajanja uporablja le, če intravensko dajanje ni izvedljivo in bi povzročilo zamudo pri zdravljenju.

Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo

Pri uporabi kasirivimaba in imdevimaba so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo znaki ali simptomi klinično pomembne preobčutljivostne reakcije ali anafilaksije, dajanje zdravila takoj prekinite ter uvedite ustrezna zdravila in/ali podporno oskrbo.

Po intravenski in subkutani uporabi zdravila so opazili primere konvulzivne sinkope (glejte poglavje 4.8). Konvulzivno sinkopo je treba razlikovati od epileptičnih napadov in jo zdraviti, kot je klinično indicirano.

Z infundiranjem povezane reakcije

Med intravensko uporabo kasirivimaba in imdevimaba so opažali z infundiranjem povezane reakcije.

Z infundiranjem povezane reakcije, opažene v kliničnih študijah, so bile po izrazitosti večinoma zmerne in so jih običajno opazili med infuzijo ali v 24 urah po njej. Znaki in simptomi teh reakcij, o katerih so pogosto poročali, so vključevali navzeo, mrzlico, omotico (ali sinkopo), izpuščaj, urtikarijo, pruritus, tahipnejo in zardevanje. Vendar pa se lahko z infundiranjem povezane reakcije pojavijo kot hudi ali življenje ogrožajoči dogodki in lahko vključujejo druge znake in simptome.

Če se pojavi z infundiranjem povezana reakcija, lahko infundiranje prekinete, upočasnite ali ustavite.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Kasirivimab in imdevimab sta monoklonski protitelesi, ki se ne izločata skozi ledvice in se ne presnavljata z encimi citokroma P450, zato niso verjetna medsebojna delovanja s sočasno uporabljanimi zdravili, ki se izločajo skozi ledvice ali so substrati, induktorji ali zaviralci encimov P450.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi kasirivimaba in imdevimaba pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študij toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli. Znano je, da humana imunoglobulinska G1 (IgG1) protitelesa prehajajo skozi placento. Ni znano, ali možni prenos kasirivimaba in imdevimaba razvijajočemu se plodu terapevtsko koristi oziroma ali zanj predstavlja tveganje. Ker je neposredna tarča kasirivimaba in imdevimaba beljakovina bodice SARS-CoV-2 in glede na pomanjkanje navzkrižne reaktivnosti z reproduktivnimi ali fetalnimi tkivi v študiji tkivne navzkrižne reaktivnosti, ni pričakovati negativnih učinkov na razvoj ploda. Zdravilo Ronapreve naj bi med nosečnostjo uporabili le, če možna korist upravičuje možno tveganje za mater in plod, z upoštevanjem vseh spremljajočih zdravstvenih dejavnikov. Če bolnica med uporabo tega zdravila zanosi, jo je treba obvestiti, da tveganje za plod ni znano.

Dojenje

Ni znano, če se kasirivimab in imdevimab izločata v materino mleko, vendar je znano, da se materini IgG v prvih dneh po rojstvu prenesejo v mleko. Ker je neposredna tarča kasirivimaba in imdevimaba beljakovina bodice SARS-CoV-2 in glede na majhno sistemsko absorpcijo po peroralnem zaužitju protiteles se je mogoče odločiti za dajanje zdravila Ronapreve med dojenjem, če je klinično indicirano.

Plodnost

Študij plodnosti niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ronapreve nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

V kliničnih preskušanjih so s kasirivimabom in imdevimabom zdravili skupaj 8596 preiskovancev (6173 z intravensko uporabo in 2423 s subkutano uporabo).

Najpogosteje poročani neželeni učinki zdravila so preobčutljivostne reakcije, ki vključujejo z infundiranjem povezane reakcije in reakcije na mestu injiciranja.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

V preglednici 4 so neželeni učinki navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 4: Seznam neželenih učinkov, ugotovljenih v kliničnih preskušanjih in po prihodu zdravila na trg, v preglednici:

Organski sistem	Neželeni učinek	Kategorija pogostnosti
Intravenska uporaba		
Bolezni imunskega sistema	anafilaksija	redki
	preobčutljivost	redki
Bolezni živčevja	omotica*	občasni
	konvulzivna sinkopa	ni znana
Žilne bolezni	zardevanje*	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	tahipneja*	občasni
Bolezni prebavil	navzea*	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus*	občasni
	izpuščaj*	občasni
	urtikarija*	redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	mrzlica*	občasni
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	z infundiranjem povezane reakcije	občasni
Subkutana uporaba		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfadenopatija	občasni
Bolezni živčevja	omotica	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus ^{1*}	redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu injiciranja ¹	pogosti

¹ Reakcije na mestu injiciranja vključujejo eritem, pruritus, ekhimozo, edem, bolečino, občutljivost, urtikarijo in konvulzivno sinkopo.

* V nekaterih primerih so o simptomih z infundiranjem povezanih reakcij in o reakcijah na mestu injiciranja poročali kot o individualnih neželenih učinkih zdravila.

Pediatrična populacija

Intravenska uporaba

V študiji RECOVERY so zdravljenje s kasirivimabom in imdevimabom prejeli 4 mladostniki, stari ≥ 12 in < 18 let. Varnostne značilnosti, opažene v tej majhni populaciji, so bile podobne kot pri odraslih bolnikih.

Subkutana uporaba

V študiji COV-2069 je zdravljenje s kasirivimabom in imdevimabom prejelo 66 mladostnikov, starih ≥ 12 in < 18 let. Varnostne značilnosti so bile podobne kot pri odraslih bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so uporabili odmerke do 4000 mg vsakega, kasirivimaba in imdevimaba. Podatkov o večjih odmerkih ni na voljo.

Za preveliko odmerjanje kasirivimaba in imdevimaba ni znanega specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora obsegati splošne podpirne ukrepe, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem bolnikovega kliničnega stanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunski serumi in imunoglobulini, protivirusna monoklonska protitelesa. Oznaka ATC: J06BD07

Mehanizem delovanja

Kasirivimab (IgG1 κ) in imdevimab (IgG1 λ) sta rekombinantni humani monoklonski protitelesi, nespremenjeni v predelih Fc. Kasirivimab in imdevimab se vežeta na neprekrivajoča se epitopa receptorske vezavne domene (receptor binding domain - RBD) beljakovine bodice SARS-CoV-2. To preprečuje vezavo RBD na humani receptor ACE2 in s tem vstop virusa v celice.

Protivirusno delovanje *in vitro*

V preskusu nevtralizacije virusa SARS-CoV-2 v celicah Vero E6 je bila nevtralizacija SARS-CoV-2 (izolata USA-WA1/2020) v vrednosti EC₅₀ dosežena s kasirivimabom v koncentraciji 37,4 pM (0,006 μ g/ml), z imdevimabom v koncentraciji 42,1 pM (0,006 μ g/ml) in s kasirivimabom in imdevimabom v koncentraciji 31,0 pM (0,005 μ g/ml).

Odpornost

Zaradi razvoja virusnih različic, odpornih proti kasirivimabu in imdevimabu, uporabljenima skupaj, obstaja možno tveganje za neuspešno zdravljenje.

Nevtralizacijsko aktivnost kasirivimaba samega, imdevimaba samega ter kasirivimaba in imdevimaba skupaj so ocenili proti različicam beljakovine S, vključno z znanimi zaskrbjujočimi/pomembnimi različicami (Variants of Concern/Interest), različicami, ugotovljenimi v »študijah pobega« (escape

studies) *in vitro*, in različami iz javno dostopnih genomskih podatkov SARS-COV-2 pobude GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data). Nevtralizacijska aktivnost kasirivimaba in imdevimaba proti vsem zaskrbljujočim/pomembnim različicam je prikazana v preglednici 5.

Preglednica 5: Podatki o nevtralizaciji psevdotipiziranih virusu podobnih delcev (virus-like particle - VLP) za celotna zaporedja ali ključne substitucije beljakovine virusa SARS-COV-2 zaskrbljujočih/pomembnih* različic s kasirivimabom in imdevimabom samima ali skupaj

Linije s substitucijami v beljakovini bodice	Ključne testirane substitucije	Zmanjšanje občutljivosti za kasirivimab in imdevimab skupaj	Zmanjšanje občutljivosti za kasirivimab sam	Zmanjšanje občutljivosti za imdevimab sam
B.1.1.7 (izvor v Združenem kraljestvu/alfa)	celotna beljakovina S ^a	ni spremembe ^e	ni spremembe ^e	ni spremembe ^e
B.1.351 (izvor v Južni Afriki/beta)	celotna beljakovina S ^b	ni spremembe ^e	45-kratno	ni spremembe ^e
P.1 (izvor v Braziliji/gama)	celotna beljakovina S ^c	ni spremembe ^e	418-kratno	ni spremembe ^e
B.1.427/B.1.429 (izvor v Kaliforniji/epsilon)	L452R	ni spremembe ^e	ni spremembe ^e	ni spremembe ^e
B.1.526 (izvor v New Yorku/jota) ^f	E484K	ni spremembe ^e	25-kratno	ni spremembe ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (izvor v Indiji/kapa)	L452R + E484Q	ni spremembe ^e	7-kratno	ni spremembe ^e
B.1.617.2 (izvor v Indiji/delta)	L452R + T478K	ni spremembe ^e	ni spremembe ^e	ni spremembe ^e
AY.1/AY.2 ^g (izvor v Indiji/delta [+K417N])	K417N + L452R + T478K ^d	ni spremembe ^e	9-kratno	ni spremembe ^e
B.1.621/B.1.621.1 (izvor v Kolumbiji/mi)	R346K, E484K, N501Y	ni spremembe ^e	23-kratno ^e	ni spremembe ^e
C.37 (izvor v Peruju /lambda)	L452Q + F490S	ni spremembe ^e	ni spremembe ^e	ni spremembe ^e
B.1.1.529/BA.1 (omikron)	celotna beljakovina S ^h	> 1013-kratno	> 1732-kratno	> 754-kratno

^a Testiran je bil psevdotipiziran VLP z izraženo celotno variantno beljakovino bodice. V primerjavi z beljakovino bodice divjega tipa ima različica naslednje spremembe: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Testiran je bil psevdotipiziran VLP z izraženo celotno variantno beljakovino bodice. V primerjavi z beljakovino bodice divjega tipa ima različica naslednje spremembe: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Testiran je bil psevdotipiziran VLP z izraženo celotno variantno beljakovino bodice. V primerjavi z beljakovino bodice divjega tipa ima različica naslednje spremembe: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

^d Za AY.1: Testiran je bil psevdotipiziran VLP z izraženo celotno variantno beljakovino bodice. V primerjavi z beljakovino bodice divjega tipa ima različica naslednje spremembe: T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

^e Ni spremembe: ≤ 5-kratno zmanjšanje občutljivosti.

^f Substitucija E484K ni prisotna v vseh izolatih newyorške linije (podatek iz februarja 2021).

^g Splošno znana kot "delta plus".

^h Testiran je bil psevdotipiziran VLP, z izraženo celotno variantno beljakovino bodice. V primerjavi z beljakovino bodice divjega tipa ima različica naslednje spremembe: 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.

* Zaskrbljujoče/pomembne različice, kot so jih opredelili v CDC (Centers for Disease Control and Prevention, 2021)

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

Za izčrpen seznam avtentičnih zaskrbljujočih/pomembnih različic SARS-CoV-2, ocenjenih glede občutljivosti na kasirivimab in imdevimab sama in skupaj, glejte preglednico 6.

Preglednica 6: Podatki o nevtralizaciji za avtentične zaskrbljujoče/pomembne različice SARS-COV-2 s kasirivimabom in imdevimabom samima ali skupaj

Linije s substitucijo v beljakovini bodice	Zmanjšanje občutljivosti za kasirivimab in imdevimab skupaj	Zmanjšanje občutljivosti za kasirivimab sam	Zmanjšanje občutljivosti za imdevimab sam
B.1.1.7 (izvor v Združenem kraljestvu/alfa)	ni spremembe ^a	ni spremembe ^a	ni spremembe ^a
B.1.351 (izvor v Južni Afriki/beta)	ni spremembe ^a	5-kratno	ni spremembe ^a
P.1 (izvor v Braziliji/gama)	ni spremembe ^a	371-kratno	ni spremembe ^a
B.1.617.1 (izvor v Indiji/kapa)	ni spremembe ^a	6-kratno	ni spremembe ^a
B.1.617.2 (izvor v Indiji/delta)	ni spremembe ^a	ni spremembe ^a	ni spremembe ^a

^a Ni spremembe: ≤ 5-kratno zmanjšanje občutljivosti.

Klinična učinkovitost

Zdravljenje COVID-19

Preskušanje COV-2067

COV-2067 je bilo randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje za oceno kasirivimaba in imdevimaba za zdravljenje preiskovancev s COVID-19 (simptomatskih s SARS-CoV-2, odkritim s kvantitativno verižno reakcijo s polimerazo z reverzno transkripcijo [quantitative reverse transcription polymerase chain reaction - RT-qPCR]), ki niso potrebovali dodatnega kisika in pri katerih je bilo tveganje za napredovanje bolezni v hudo obliko večje.

V kohorti 1 tega preskušanja faze III so preiskovance, ki predhodno niso bili cepljeni proti virusu SARS-CoV-2, v 7 dneh po pojavu simptomov randomizirali na enkratno intravensko infundiranje 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba (n = 1347), 1200 mg kasirivimaba in 1200 mg imdevimaba (n = 2036) ali placebo (n = 2009).

Preiskovanci v kohorti 1 faze III so imeli vsaj en, v protokolu naveden dejavnik tveganja za razvoj hude bolezni COVID-19 (ti so vključevali starost > 50 let, debelost, opredeljeno kot ITM ≥ 30 kg/m², srčno-žilno bolezen, vključno s hipertenzijo, kronično bolezen pljuč, vključno z astmo, sladkorno bolezen tipa 1 in 2, kronično bolezen ledvic, vključno z bolniki na dializi, kronično bolezen jeter, nosečnost in zavrt imunski sistem).

Mediana starost je bila 50 let (13,1 % preiskovancev je bilo starih 65 let ali več) in 51,4 % je bilo žensk. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile med skupino, ki je prejela kasirivimab in imdevimab, ter skupino, ki je prejela placebo, dobro uravnotežene.

Primarni opazovani dogodek je bil delež preiskovancev, ki so imeli do 29. dne ≥ 1 hospitalizacijo, povezano s COVID-19, ali so v tem času zaradi kakršnega koli vzroka umrli.

Preglednica 7: Povzetek ključnih rezultatov faze III v študiji COV-2067

	1200 mg i.v. n = 1192	Placebo n = 1193	2400 mg i.v. n = 1812	Placebo n = 1790
Bolniki v mFAS z ≥ 1 hospitalizacijo, povezano s COVID-19, ali smrtjo do 29. dne				
Zmanjšanje tveganja	72,5 % (p = 0,0024)		70,9 % (p < 0,0001)	
Št. bolnikov z dogodki	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

mFAS (modified full analysis set) - spremenjeni popolni nabor za analizo je vključeval osebe s pozitivnim rezultatom SARS-CoV-2 RT-qPCR nosno-žrelnega brisa ob randomizaciji in z vsaj enim dejavnikom tveganja za hudo bolezen COVID-19.

Mediani čas do izginotja simptomov, kot je bil zabeležen v dnevniku dnevni simptomov, specifičnem za preskušanje, je bil zmanjšan s 13 dni pri placebu na 10 dni pri obeh odmerkih kasirivimaba in imdevimaba (p < 0,0001).

Študija RECOVERY

Študija RECOVERY je multicentrična, randomizirana, nadzorovana, odprta platformna študija za oceno učinkovitosti in varnosti možnih načinov zdravljenja hospitaliziranih preiskovancev s COVID-19. Študija RECOVERY je zajela hospitalizirane preiskovance, zdravljene brez kisika, z nizkim ali visokim pretokom kisika, neinvazivno ali invazivno ventilacijo oz. ECMO. V tem preskušanju so 9785 preiskovancev v Veliki Britaniji randomizirali ali na enkratno intravensko infuzijo 4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba skupaj z običajno standardno oskrbo (n = 4839) ali le na običajno standardno oskrbo (n = 4946; v nadaljevanju samo običajna oskrba). Preiskovanci so lahko poleg običajne standardne oskrbe prejeli od 0 do 4 zdravila.

Preiskovanci so imeli kliničen sum na okužbo s SARS-CoV-2 ali laboratorijsko potrjeno okužbo z njim in so bili vključeni ne glede na potrebno respiratorno podporo. Za opredelitev populacij za analizo so bili uporabljeni izhodiščni izvidi seroloških testov.

Izhodiščno je bila povprečna starost 62 let (30 % preiskovancev je bilo starih 70 let ali več, vključenih je bilo 11 mladostnikov, starih ≥ 12 in < 18 let), 63 % preiskovancev je bilo moških. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile med skupino, ki je prejela kasirivimab in imdevimab, ter skupino, ki je prejela le običajno oskrbo, dobro uravnotežene. Preiskovanci so bili v to študijo vključeni, ko je bila prevladujoča različica v Veliki Britaniji B.1.1.7 (alfa). Kar zadeva respiratorno podporo, je bilo 7 % preiskovancev brez dodatnega kisika, 61 % na enostavnem kisiku, 26 % na neinvazivni ventilaciji in 6 % na invazivni ventilaciji (vključno s 17 preiskovanci na ECMO). Pri preiskovancih, ki so bili v izhodišču seronegativni, jih je bilo v izhodišču 10 % brez dodatka kisika, 66 % na enostavnem kisiku, 21 % na neinvazivni ventilaciji in 2 % na invazivni ventilaciji (vključno z enim preiskovancem na ECMO). Približno 94 % vseh randomiziranih preiskovancev je kot del standardne oskrbe prejelo kortikosteroide.

Primarni opazovani dogodek je bila 28-dnevna umrljivost zaradi vseh vzrokov pri vseh randomiziranih, izhodiščno seronegativnih preiskovancih. Rezultati so prikazani v preglednici 8.

Preglednica 8: Povzetek rezultatov primarnega opazovanega dogodka v študiji RECOVERY

	4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba (intravensko) ter običajna oskrba	Samo običajna oskrba
	n = 1633	n = 1520
28-dnevna umrljivost zaradi vseh vzrokov pri seronegativnih preiskovancih		
Število preiskovancev z umrljivostjo zaradi vseh vzrokov (%)	396 (24 %)	452 (30 %)
Razmerje deležev (95-% IZ)	0,79 (0,69 – 0,91) (p = 0,0009)	

Pri seropozitivnih preiskovancih je bila 28-dnevna umrljivost zaradi vseh vzrokov 16 % (410/2636) v skupini, ki je prejela kasirivimab in imdevimab, in 15 % (384/2636) v skupini, ki je prejela samo običajno oskrbo (razmerje deležev 1,09 [95-% IZ: 0,94; 1,25]).

Pri seronegativnih preiskovancih, starih ≥ 80 let, je bila 28-dnevna umrljivost zaradi vseh vzrokov 54,5 % (126/231) v skupini, ki je prejela kasirivimab in imdevimab, in 57,5 % (134/233) v skupini, ki je prejela samo običajno oskrbo (razmerje deležev 0,97 [95-% IZ: 0,76; 1,25]).

Statistično testiranje sekundarnega opazovanega dogodka je bilo izvedeno zunaj hierarhije in zato velja za opisno.

Sekundarni opazovani dogodek, odpust živega preiskovanca iz bolnišnice v 28 dneh, je bil pogostejši med celotno randomizirano seronegativno populacijo, zdravljeno s kasirivimabom in imdevimabom, kot z običajno oskrbo samo (64 % v primerjavi 58 %, razmerje deležev 1,19 [95-% IZ: 1,09; 1,31]), mediano trajanje bivanja v bolnišnici pa je bilo 4 dni krajše (13 dni v primerjavi s 17 dnevi).

V celotni randomizirani seronegativni populaciji, ki izhodiščno ni bila na invazivni mehanski ventilaciji, je bilo zdravljenje s kasirivimabom in imdevimabom povezano z manjšim tveganjem za napredovanje v sestavljeni opazovani dogodek invazivne mehanske ventilacije ali smrti (31 % v primerjavi s 37 %, razmerje tveganja 0,83 [95-% IZ: 0,75; 0,92]).

Preskušanje COV-2066

Preskušanje COV-2066 je bilo randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje za oceno kasirivimaba in imdevimaba za zdravljenje hospitaliziranih preiskovancev s COVID-19, ki so prejeli kisik z nizkim pretokom (npr. preko obrazne maske ali nosne kanile) ali brez dodatka kisika. V tem preskušanju faze II/III je imelo 1197 preiskovancev izhodiščno pozitiven izvid RT-qPCR za SARS-COV-2 in so jih v razmerju 1:1:1 randomizirali na eno samo intravensko infuzijo 1200 mg kasirivimaba in 1200 mg imdevimaba ($n = 406$), 4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba ($n = 398$) ali na placebo ($n = 393$); vsi preiskovanci so dobili ali kasirivimab in imdevimab ali placebo poleg običajne standardne oskrbe za COVID-19. Celotna velikost vzorca je bila manjša od pričakovane, ker je bila študija po več mesecih nizke stopnje vključevanja bolnikov predčasno končana. Na splošno so bili pri bolnikih brez dodatnega kisika ali tistih, ki so prejeli kisik z nizkim pretokom, učinki z odmerkom 2400 mg kasirivimaba in imdevimaba ter 8000 mg kasirivimaba in imdevimaba podobni; to kaže na odsotnost učinka odmerka v tej populaciji. Za analizo učinkovitosti v primerjavi s placebom sta bili ti odmerni skupini združeni.

Izhodiščno je bila mediana starost 62 let (44 % preiskovancev je bilo starih 65 let ali več), 54 % je bilo moških, 43 % seronegativnih, 48 % seropozitivnih, za 9 % pa serološko stanje ni bilo znano. Izhodiščna respiratorna podpora, ki so jo prejeli preiskovanci, je obsegala 44 % brez dodatka kisika in 56 % kisik z nizkim pretokom. Pred randomizacijo je kot del osnovne običajne oskrbe približno 33 % preiskovancev prejelo remdesivir in 50 % sistemske kortikosteroide. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile med skupino, ki je prejela kasirivimab in imdevimab, ter skupino, ki je prejela placebo, dobro uravnotežene.

Primarni opazovani dogodek virološke učinkovitosti je bila časovno utežena povprečna (TWA – time weighted average) dnevna sprememba virusnega bremena (\log_{10} kopij/ml) do 7. dne, merjena z RT-qPCR v vzorcih nazofaringealnega brisa, pri preiskovancih, ki so bili seronegativni in so imeli izhodiščno pozitiven izvid RT-qPCR za SARS-COV-2. Zdravljenje s kasirivimabom in imdevimabom v skupini kombiniranih odmerkov je v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšalo povprečno (po mNK) virusno breme (\log_{10} kopij/ml) ($-0,28 \log_{10}$ kopij/ml/dan za kasirivimab in imdevimab, $p = 0,0172$).

Primarni klinični opazovani dogodek je bil delež preiskovancev, ki so umrli ali so morali na mehansko ventilacijo, med tistimi, ki so imeli pozitiven izvid RT-qPCR za SARS-CoV-2.

Zdravljenje s kasirivimabom in imdevimabom za skupino združenih odmerkov je zmanjšalo delež preiskovancev z velikim virusnim bremenom, ki so od 6. do 29. dne umrli ali potrebovali mehansko ventilacijo, a opazovani dogodek ni dosegel statistične značilnosti (relativno zmanjšanje tveganja [RRR – relative risk reduction] 25,5 % [95-% IZ: -16,2 %; 52,2 %], $p = 0,2048$).

Zdravljenje s kasirivimabom in imdevimabom za skupino združenih odmerkov je doseglo 47,1 % RRR (95-% IZ: 10,2 %; 68,8 %) deleža seronegativnih preiskovancev, ki so od 6. do 29. dne umrli ali potrebovali mehansko ventilacijo.

V *post hoc* analizi vseh randomiziranih seronegativnih preiskovancev, starih ≥ 80 let, je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov od 1. do 29. dne 18,1 % (19/105 preiskovancev) v skupini s kasirivimabom in imdevimabom (kombinirani odmerki) in 30,0 % (18/60 preiskovancev) v skupini s placebom (razmerje tveganja 0,60 [95-% IZ: 0,34; 1,06]).

Profilaksa COVID-19

COV-2069 je bilo randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje, ki je primerjalo subkutano aplicirana 600-mg kasirivimab in 600-mg imdevimab s placebom za profilakso COVID-19 pri asimptomatskih stikih v gospodinjstvu s simptomatskimi osebami, okuženimi s SARS-CoV-2 (indeksni primeri). Preiskovanci predhodno niso bili cepljeni proti virusu SARS-CoV-2.

Preiskovance so v razmerju 1 : 1 randomizirali na kasirivimab in imdevimab ali na placebo v prvih 96 urah po odvzemu vzorca prvega indeksnega primera, ki je imel pozitiven rezultat testa (RT-qPCR) za SARS-CoV-2.

Randomizirani preiskovanci z izhodiščno negativnim rezultatom testa RT-qPCR za SARS-CoV-2 so bili dodeljeni v kohorto A, tisti s pozitivnim rezultatom testa RT-qPCR za SARS-CoV-2 pa v kohorto B.

Kohorta A

Primarna populacija za analizo je vključevala preiskovance, ki so imeli izhodiščno negativen rezultat RT-qPCR za SARS-CoV-2 in so bili seronegativni. Preiskovanci, ki so bili seropozitivni ali so imeli nedoločeno/manjkajočo izhodiščno serologijo, niso bili vključeni v primarno analizo učinkovitosti.

V populaciji za primarno analizo je bila izhodiščna mediana starost 44 let (9 % preiskovancev je bilo starih 65 let ali več) in 54 % je bilo žensk. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile med skupino, ki je prejela kasirivimab in imdevimab, ter skupino, ki je prejela placebo, dobro uravnotežene.

Primarni opazovani dogodek je bil delež preiskovancev, ki se jim je do 29. dne pojavil z RT-qPCR potrjen, simptomatski COVID-19. Tveganje za pojav COVID-19 se je s kasirivimabom in imdevimabom v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšalo za 81 %. V analizi občutljivosti, ki je vključevala vse preiskovance z izhodiščno negativnim rezultatom testa RT-qPCR, ne glede na njihovo izhodiščno serološko stanje, je bilo statistično značilno 82-% zmanjšanje tveganja za razvoj bolezni COVID-19 pri zdravljenju s kasirivimabom in imdevimabom v primerjavi s placebom.

Preglednica 9: Primarna analiza študije COV-2069, kohorta A

	Kasirivimab in imdevimab (enkratni odmerek 1200 mg)	Placebo
Populacija za primarno analizo: izhodiščno seronegativni	n = 753	n = 752
Tveganje za COVID-19		
Do 29. dne (primarni opazovani dogodek)		
Neprilagojeno zmanjšanje tveganja (prilagojeno razmerje obetov; vrednost p) ¹	81 % (0,17; p < 0,0001)	
Število oseb z dogodki	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

¹ Interval zaupanja (IZ) z vrednostjo p temelji na razmerju obetov (skupina s kasirivimabom in imdevimabom v primerjavi s skupino s placebom) z uporabo logističnega regresijskega modela s fiksnimi kategoričnimi učinki zdravljenih skupine, starostne skupine (starost v letih: ≥ 12 do < 50 let in ≥ 50 let) in območja (ZDA proti ne-ZDA).

Kohorta B

Populacija za primarno analizo je vključevala asimptomatske preiskovance, ki so imeli izhodiščno pozitiven rezultat RT-qPCR za SARS-CoV-2 in so bili seronegativni.

V populaciji za primarno analizo je bila izhodiščna mediana starost 40 let (11 % preiskovancev je bilo starih 65 let ali več) in 55 % je bilo žensk. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile med skupino, ki je prejela kasirivimab in imdevimab, ter skupino, ki je prejela placebo, dobro uravnotežene.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež preiskovancev, ki se jim je do 29. dne pojavil z RT-qPCR potrjen COVID-19. Ugotovili so 31-% zmanjšanje tveganja za pojav COVID-19 pri zdravljenju s kasirivimabom in imdevimabom v primerjavi s placebom. V analizi občutljivosti z vključitvijo vseh preiskovancev, ki so imeli izhodiščno pozitiven rezultat RT-qPCR, ne glede na njihovo izhodiščno serološko stanje, se je s kasirivimabom in imdevimabom tveganje za COVID-19, potrjen z RT-qPCR, v primerjavi s placebom zmanjšalo za 35 %.

Preglednica 10: Primarna analiza študije COV-2069, kohorta B

	Kasirivimab in imdevimab (enkratni odmerek 1200 mg)	Placebo
Populacija za primarno analizo: izhodiščno seronegativni	n = 100	n = 104
Tveganje za COVID-19		
Celotno zmanjšanje tveganja do 29. dne (primarni opazovani dogodek)		
Neprilagojeno zmanjšanje tveganja (prilagojeno razmerje obetov; vrednost p) ¹	31 % (0,54; p = 0,0380)	
Število oseb z dogodki	29 (29 %)	44 (42,3 %)

¹ Interval zaupanja (IZ) z vrednostjo p temelji na razmerju obetov (skupina s kasirivimabom in imdevimabom v primerjavi s skupino s placebom) z uporabo logističnega regresijskega modela s fiksnimi kategoričnimi učinki zdravljenih skupine, starostne skupine (starost v letih: ≥ 12 do < 50 let in ≥ 50 let) in območja (ZDA proti ne-ZDA).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kasirivimab in imdevimab imata linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu intravenskih (150 mg do 4000 mg posameznega monoklonskega protitelesa) in subkutanih (300 mg in 600 mg posameznega monoklonskega protitelesa) odmerkov, ocenjenih v kliničnih študijah.

Povprečna najvišja koncentracija (C_{max}), površina pod krivuljo od 0 do 28 dni (AUC_{0-28}) in koncentracija na 28. dan po odmerjanju (C_{28}) za kasirivimab in imdevimab so bile primerljive po enkratnem 1200-mg (600 mg posameznega monoklonskega protitelesa) intravenskem odmerku (182,7 mg/l, 1754,9 mg·dan/l in 37,9 mg/l za kasirivimab in 181,7 mg/l, 1600,8 mg·dan/l in 27,3 mg/l

za imdevimab) in enkratnem 1200-mg (600 mg posameznega monoklonskega protitelesa) subkutanem odmerku (52,5 mg/l, 1121,7 mg·dan/l in 30,5 mg/l za kasirivimab in 49,2 mg/l, 1016,9 mg·dan/l in 25,9 mg/l za imdevimab).

Pri intravenski shemi 8000 mg (po 4000 mg vsakega od obeh monoklonskih protiteles) pri bolnikih, ki so potrebovali dodatek kisika, so bile po enem intravenskem odmerku pri hospitaliziranih bolnikih povprečna najvišja koncentracija (C_{max}), površina pod krivuljo od 0 do 28 dni (AUC_{0-28}) in koncentracija na 28. dan po odmerjanju (C_{28}) za kasirivimab 1046 mg/l, 9280 mg·dan/l in 165,2 mg/l, za imdevimab pa 1132 mg/l, 8789 mg·dan/l in 136,2 mg/l.

Za profilakso pred izpostavljenostjo pri intravenskem in subkutanem režimu ob mesečnem odmerjanju 300 mg vsakega, kasirivimaba in imdevimaba, po začetnem (polnilnem) odmerku 600 mg vsakega, kasirivimaba in imdevimaba, so mediane predvidene najnižje koncentracije kasirivimaba in imdevimaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja podobne opaženim srednjim koncentracijam v serumu na 29. dan po enkratnem 1200-mg subkutanem odmerku kasirivimaba in imdevimaba (600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba).

Absorpcija

Kasirivimab in imdevimab, aplicirana kot enkratni intravenski odmerek, dosežeta najvišjo koncentracijo v serumu ob koncu infuzije. Ocenjeni mediani čas (in razpon) do najvišje koncentracije kasirivimaba in imdevimaba v serumu (T_{max}) po enkratnem 600-mg subkutanem odmerku vsakega od obeh monoklonskih protiteles je za kasirivimab 6,7 (razpon: 3,4-13,6) dni in za imdevimab 6,6 (razpon: 3,4-13,6) dni. Po enkratnem 600-mg subkutanem odmerku 600 mg vsakega od obeh monoklonskih protiteles je bila s populacijsko farmakokinetiko ocenjena biološka uporabnost kasirivimaba 71,8 % in imdevimaba 71,7 %.

Porazdelitev

Celotni s populacijsko farmakokinetično analizo ocenjeni volumen porazdelitve je bil 7,072 l za kasirivimab in 7,183 l za imdevimab.

Biotransformacija

Kasirivimab in imdevimab sta humani monoklonski protitelesi IgG1, zato je pričakovati, da se po kataboličnih poteh razgradita v majhne peptide in aminokislino, tako kot endogeni IgG.

Izločanje

Povprečni (5., 95. percentil) razpolovni čas serumskega izločanja po 600-mg odmerku vsakega od obeh monoklonskih protiteles je bil 29,8 (16,4; 43,1) dni za kasirivimab in 26,2 (16,9; 35,6) dni za imdevimab. Povprečni (5., 95. percentil) očistek je bil 0,188 (0,11; 0,30) za kasirivimab in 0,227 (0,15; 0,35) za imdevimab.

Pri bolnikih, ki so potrebovali dodatek kisika, je bil povprečni (5., 95. percentil) serumski eliminacijski razpolovni čas po 4000-mg odmerku vsakega od obeh monoklonskih protiteles 21,9 (12,4; 36,9) dni za kasirivimab in 18,8 (11,7; 29,4) dni za imdevimab. Povprečni (5., 95. percentil) očistek je bil 0,303 (0,156; 0,514) za kasirivimab in 0,347 (0,188; 0,566) za imdevimab.

Pediatrična populacija

Pri mladostnikih z boleznijo COVID-19 (starih 12 let in več s telesno maso vsaj 40 kg, vključenih v študijo COV-2067), ki so prejeli enkratno 1200-mg intravenski odmerek, sta bili povprečna koncentracija \pm standardni odklon ob koncu infuzije in 28 dni po odmerjanju $172 \pm 96,9$ mg/l in $54,3 \pm 17,7$ mg/l za kasirivimab ter 183 ± 101 mg/l in $45,3 \pm 13,1$ mg/l za imdevimab.

Pri mladostnikih, ki niso bili okuženi z virusom SARS-CoV-2 (starih 12 let in več s telesno maso vsaj 40 kg, vključenih v študijo COV-2069), ki so prejeli enkratno 1200-mg subkutano odmerko, je bila povprečna koncentracija \pm standardni odklon 28 dni po odmerjanju $44,9 \pm 14,7$ mg/l za kasirivimab in $36,5 \pm 13,2$ mg/l za imdevimab.

Farmakokinetika kasirivimaba in imdevimaba pri otrocih, mlajših od 12 let, ni ugotovljena.

Farmakokinetika kasirivimaba in imdevimaba pri otrocih, mlajših od 18 let, ki potrebujejo dodatek kisika, še ni ugotovljena.

Starejše osebe

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala, da bi bila starost (od 18 do 96 let) pomembna sopsremenljivka v farmakokinetiki kasirivimaba ali imdevimaba.

Okvara ledvic

Kasirivimab in imdevimab sta monoklonski protitelesi, za kateri glede na njuno molekularno maso (> 69 kDa) ni pričakovati, da bi se v pomembni meri izločali skozi ledvice.

Okvara jeter

Ni pričakovati, da bi se kasirivimab in imdevimab v pomembni meri odstranjevala preko jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij karcinogenosti, genotoksičnosti, reproduktivne toksikologije in plodnosti s kasirivimabom in imdevimabom niso izvedli. Za protitelesa, kot sta kasirivimab in imdevimab, ni pričakovati, da bi imela genotoksični ali karcinogeni potencial. V študijah tkivne navzkrižne reaktivnosti s kasirivimabom in imdevimabom, v katerih so uporabili tkiva odraslih ljudi in opic ter tkiva človeških plodov, niso ugotovili vezave.

V toksikološki študiji na opicah cynomolgus so opazili učinke na jetra (majhna, prehodna zvišanja AST in ALT), ki niso bili škodljivi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
L-histidin monoklorid monohidrat
polisorbat 80
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 2 leti

Skupno pakiranje 300-mg enodmernih vial

Po prvem prebadanju: Zdravilo je treba uporabiti takoj, preostanek zdravila je treba zavreči.

Razredčena raztopina za intravensko uporabo

Raztopino v viali je treba pred uporabo razredčiti. Pripravljena raztopina za infundiranje je namenjena za takojšnjo uporabo. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 20 ur na sobni temperaturi (do 25 °C) in 72 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je priprava opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Če je vrečka za intravensko infundiranje shranjena v hladilniku, jo pred uporabo pustite približno 30 minut, da se ogreje na sobno temperaturo.

Shranjevanje brizg za subkutano injiciranje

Pripravljene brizge je treba uporabiti takoj. Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur na sobni temperaturi (do 25 °C) in 72 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bila priprava opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Če so brizge shranjene v hladilniku, jih pred uporabo pustite približno 10 do 15 minut, da se ogrejejo na sobno temperaturo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Ne stresajte.

Viale shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Ronapreve je na voljo v prozornih 6-ml vialah iz stekla tipa 1.

Ronapreve 300 mg + 300 mg raztopina za injiciranje/infundiranje, enodmerni viali

Vsaka škatla vsebuje 1 vialo posameznega protitelesa:

Pakiranje z dvema 6-ml vialama iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, ki vsebuje eno vialo z 2,5 ml raztopine s 300 mg kasirivimaba in eno vialo z 2,5 ml raztopine s 300 mg imdevimaba.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava zdravila Ronapreve za intravensko infundiranje

Zdravilo Ronapreve mora pripraviti zdravstveni delavec; postopek mora biti opravljen aseptično:

1. Vzemite vialo kasirivimaba in imdevimaba iz hladilnika in jih pred pripravo približno 20 minut pustite, da se ogrejejo na sobno temperaturo.
 - Ne izpostavljajte jih neposredni vročini.
 - Vial ne stresajte.
2. Viale kasirivimaba in imdevimaba pred dajanjem pregledajte in se prepričajte, da raztopina v njih ne vsebuje delcev in ni spremenjene barve. Če opazite eno ali drugo, morate vialo zavreči in uporabiti novo.
 - Raztopina v vialah mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena.
3. Vzemite napolnjeno intravensko infuzijsko vrečko (iz polivinilklorida [PVC] ali poliolefina [PO]), ki vsebuje 50 ml, 100 ml, 150 ml ali 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze za injiciranje.

4. Z uporabo sterilne injekcijske brizge in igle iz vsake vial potegnite ustrezen volumen kasirivimaba in imdevimaba in ga injicirajte v napolnjeno infuzijsko vrečko, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze za injiciranje (glejte poglavje 4.2, preglednica 1).
5. Infuzijsko vrečko previdno obrnite, da jo boste premešali. Ne stresajte.
6. Zdravilo Ronapreve je brez konzervansov, zato je treba razredčeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj.

Intravensko infundiranje zdravila Ronapreve

- Pripravite priporočene materiale za infundiranje:
 - infuzijski komplet iz polivinilklorida (PVC), s polietilenom (PE) prevlečenega PVC ali poliuretana (PU),
 - intralinijski ali dodatni 0,2- do 0,5-mikronski polietersulfonski, polisulfonski ali poliamidni filter za intravensko aplikacijo.
- Namestite infuzijski komplet na intravensko vrečko.
- Infuzijski komplet pripravite za infundiranje.
- Vso infuzijsko raztopino v vrečki dajte s črpalko ali težnostjo po intravenski liniji, opremljeni s sterilnim intralinijskim ali dodatnim 0,2- do 0,5-mikronskim polietersulfonskim, polisulfonskim ali poliamidnim filtrom za intravensko aplikacijo.
- Pripravljene raztopine za infundiranje ne smete dajati sočasno z nobenim drugim zdravilom. Kompatibilnost injekcij kasirivimaba in imdevimaba z intravenskimi raztopinami in zdravili, razen 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze za injiciranje, ni znana.
- Ko je infundiranje končano, sistem splaknite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze za injiciranje, da boste zagotovili aplikacijo potrebnega odmerka.
- Po prejemu intravenske infuzije je treba posameznike spremljati po priporočilih lokalne medicinske prakse.

Priprava zdravila Ronapreve za subkutano injiciranje

Vialo/viale kasirivimaba in imdevimaba vzemite iz hladilnika in jo/jih pred pripravo približno 20 minut pustite, da se ogreje(jo) na sobno temperaturo.

Ne izpostavljajte jih neposredni vročini.

Vial ne stresajte.

Vialo/viale kasirivimaba in imdevimaba pred uporabo preglejte in se prepričajte, da v njej/njih ni delcev in da vsebina ni spremenjena barve. Če opazite eno ali drugo, morate vialo zavreči in jo nadomestiti z novo. Raztopina v vialah mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena.

1. Zdravilo Ronapreve je treba pripraviti z ustreznim številom injekcijskih brizg (glejte poglavje 4.2, preglednica 3). Pripravite 3-ml ali 5-ml polipropilenske brizge z nastavkom luer in iglami 21G za prenos.
2. Z uporabo sterilne injekcijske brizge in igle iz vsake od vial izvlecite v vsako od brizg ustrezno količino kasirivimaba in imdevimaba (glejte poglavje 4.2, preglednica 3), tako da imate skupaj 4 brizge za celoten kombiniran odmerek 1200 mg oziroma skupaj 2 brizgi za celoten kombiniran odmerek 600 mg. Morebitno preostalo zdravilo shranite po navodilih v poglavju 6.3.
3. Iglo 21G, uporabljeno za prenos, zamenjajte z iglo 25G ali 27G za subkutano injiciranje.
4. To zdravilo je brez konzervansov, zato je treba pripravljene brizge uporabiti takoj. Če takojšnja uporaba ni mogoča, pripravljene brizge kasirivimaba in imdevimaba shranite na temperaturi od 2 do 8 °C največ 72 ur oziroma na sobni temperaturi do 25 °C največ 24 ur. Če so brizge shranjene v hladilniku, jih pred uporabo pustite približno 10 do 15 minut, da se ogrejejo na sobno temperaturo.

Subkutano injiciranje zdravila Ronapreve

- Za aplikacijo 1200-mg odmerka zdravila Ronapreve (600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba) vzemite 4 brizge (glejte poglavje 4.2, preglednica 3) in jih pripravite za subkutano injiciranje.
- Za aplikacijo 600-mg odmerka zdravila Ronapreve (300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba) vzemite 2 brizgi (glejte poglavje 4.2, preglednica 3) in ju pripravite za subkutano injiciranje.
- Zaradi volumna dajte subkutane injekcije zaporedoma in na različne dele telesa (zgornji del stegen, zunanji del nadlakti ali trebuh; izogibajte se predelu 5 cm okoli popka in predelu okrog pasu).

Odlaganje

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pri uporabi in odstranjevanju brizg in drugih ostrih medicinskih odpadkov je treba strogo upoštevati naslednje:

- Igel in brizg nikoli ne uporabite ponovno.
- Vse uporabljene igle in brizge zavržite v vsebnik za ostre odpadke (proti prebadanju varen vsebnik za enkratno uporabo).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1601/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. november 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Skupno pakiranje 1332-mg večodmernih vial

Ena večodmerna viala kasirivimaba vsebuje 1332 mg kasirivimaba v 11,1 ml (120 mg/ml).

Ena večodmerna viala imdevimaba vsebuje 1332 mg imdevimaba v 11,1 ml (120 mg/ml).

Kasirivimab in imdevimab sta nevtralizirajoči IgG1 rekombinantni humani monoklonski protitelesi, pridobljeni s tehnologijo rekombinantne DNA iz celic jajčnika kitajskega hrčka.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina s pH 6,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ronapreve je indicirano za:

- zdravljenje bolezni COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg, ki ne potrebujejo dodatka kisika in imajo povečano tveganje za napredovanje bolezni COVID-19 v hudo obliko;
- zdravljenje bolezni COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg, ki prejemajo dodatek kisika in imajo negativen izvid testa na protitelesa SARS-CoV-2;
- preprečevanje bolezni COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg.

Pri uporabi zdravila Ronapreve je treba upoštevati informacije o delovanju zdravila Ronapreve proti različicam virusa posebnega pomena. Glejte poglavji 4.4 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo je treba dajati v pogojih, ki omogočajo obvladovanje hudih preobčutljivostnih reakcij, na primer anafilaksije. Po dajanju zdravila je treba bolnika spremljati v skladu z lokalno medicinsko prakso.

Odmerjanje

Zdravljenje

Odmerjanje pri bolnikih, ki ne potrebujejo dodatka kisika, je 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba v enkratni intravenski infuziji ali s subkutanim injiciranjem (glejte preglednici 1 in 3). Glejte poglavji 4.4 in 5.1. Samo ti bolniki morajo kasirivimab in imdevimab prejeti v 7 dneh po nastopu simptomov bolezni COVID-19.

Odmerjanje pri bolnikih, ki potrebujejo dodatek kisika (vključno s pripomočki z nizkim in visokim pretokom, mehansko ventilacijo ali ekstrakorporealno membransko oksigenacijo (ECMO)), je 4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba v enkratni intravenski infuziji (glejte preglednico 2 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Glejte poglavje 5.1.

Preprečevanje

Profilaksa po izpostavljenosti

Odmerjanje pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več in s telesno maso vsaj 40 kg, je 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba, danih z eno intravensko infuzijo ali s subkutanim injiciranjem (glejte preglednici 1 in 3).

Kasirivimab in imdevimab mora oseba prejeti čim prej po stiku s primerom bolezni COVID-19.

Profilaksa pred izpostavljenostjo

Začetni odmerek pri odraslih bolnikih in mladostnikih, starih 12 let ali več in s telesno maso vsaj 40 kg, je 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba, danih z eno intravensko infuzijo ali s subkutanim injiciranjem (glejte preglednici 1 in 3). Nadaljnji odmerki 300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba, aplicirani z intravensko infuzijo ali s subkutanim injiciranjem, se lahko daje vsake 4 tedne, dokler profilaksa ni več potrebna. Podatkov o ponovnih odmerkih za obdobje, daljše od 24 tednov (6 odmerkov), ni.

Izpuščeni odmerki

V primeru ponovnih odmerkov za profilakso pred izpostavljenostjo je treba izpuščeni odmerek zdravila Ronapreve uporabiti čim prej. Nato je treba urnik uporabe zdravila prilagoditi, da se ohrani ustrezen presledek med odmerki.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kasirivimaba in imdevimaba pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Ronapreve je namenjeno samo za intravensko ali subkutano uporabo.

Intravensko infundiranje

Za podrobna navodila o pripravi in dajanju zdravila Ronapreve glejte poglavje 6.6.

Preglednica 1: Priporočena navodila za redčenje in intravensko infundiranje za 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba ali 300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba

Indikacija	Velikost napolnjene infuzijske vrečke z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze	Odmerek zdravila Ronapreve	Skupen volumen za 1 odmerek	Volumen, ki ga je treba izvleči iz posamezne vial in injicirati v eno 50- do 250-ml napolnjeno infuzijsko vrečko z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze, namenjeno sočasnemu dajanju	Minimalen čas infundiranja
Zdravljenje, (bolnikov, ki ne prejemajo dodatka kisika), profilaksa po izpostavljenosti (enkratni odmerek), profilaksa pred izpostavljenostjo (začetni odmerek)	50 ml 100 ml 150 ml	600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba	10 ml	5 ml iz ene 1332-mg večodmerne vial kasirivimaba 5 ml iz ene 1332-mg večodmerne vial imdevimaba	20 minut
	250 ml				30 minut
Profilaksa pred izpostavljenostjo (ponovni odmerek)	50 ml 100 ml 150 ml	300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml iz ene 1332-mg večodmerne vial kasirivimaba 2,5 ml iz ene 1332-mg večodmerne vial imdevimaba	20 minut
	250 ml				30 minut

Preglednica 2: Priporočena navodila za redčenje in intravensko infundiranje za 4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba

Indikacija	Velikost napolnjene infuzijske vrečke z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze	Odmerek zdravila Ronapreve	Celoten volumen za 1 odmerek	Volumen, ki ga je treba izvleči iz posamezne viale in injicirati v eno 50- do 250-ml napolnjeno infuzijsko vrečko z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze, namenjeno sočasnemu dajanju	Minimalen čas infundiranja
Zdravljenje (bolnikov, ki prejemajo dodatek kisika)	250 ml*	4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba	66,6 ml	11,1 ml iz treh 1332-mg večodmernih vial kasirivimaba 11,1 ml iz treh 1332-mg večodmernih vial imdevimaba	60 minut

* Pred dodajanjem kasirivimaba in imdevimaba izvlecite in zavržite 66,6 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze iz infuzijske vrečke.

Če se pri bolniku pojavijo z infundiranjem povezani dogodki ali drugi neželeni učinki, se infundiranje lahko upočasni, prekine ali preneha (glejte poglavje 4.4).

Subkutano injiciranje

Za podrobna navodila o pripravi in dajanju zdravila Ronapreve glejte poglavje 6.6.

Subkutane injekcije kasirivimaba in imdevimaba aplicirajte zaporedno na različna mesta na telesu (zgornji del stegen, zunanji del nadlakti ali trebuh, izogibajte se predelu 5 cm okoli popka in predelu okrog pasu).

Preglednica 3: Priprava 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba) ali 300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba za subkutano injiciranje

Indikacija	Odmerek zdravila Ronapreve	Skupen volumen za 1 odmerek	Volumen, ki ga je treba izvleči iz posamezne viale za pripravo 4 injekcijskih brizg
Zdravljenje, (bolnikov, ki ne prejemajo dodatka kisika), profilaksa po izpostavljenosti (enkratni odmerek), profilaksa pred izpostavljenostjo (začetni odmerek)	600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba	10 ml	2,5 ml (2x) iz ene 1332-mg večodmerne viale kasirivimaba 2,5 ml (2x) iz ene 1332-mg večodmerne viale imdevimaba
Indikacija	Odmerek zdravila Ronapreve	Skupen volumen za 1 odmerek	Volumen, ki ga je treba izvleči iz posamezne viale za pripravo 2 injekcijskih brizg
Profilaksa pred izpostavljenostjo (ponovni odmerek)	300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml iz ene 1332-mg večodmerne viale kasirivimaba 2,5 ml iz ene 1332-mg večodmerne viale imdevimaba

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Aktivnost proti različicam virusa SARS-CoV-2

Pri odločitvah glede uporabe zdravila Ronapreve za zdravljenje ali preprečevanje je treba upoštevati, kar je znano o značilnostih krožečih virusov SARS-CoV-2, vključno z regionalnimi ali geografskimi razlikami in razpoložljivimi informacijami o vzorcih občutljivosti na zdravilo Ronapreve. Glejte poglavje 5.1.

Kadar so na voljo podatki o molekularnem testiranju ali sekvenciranju, je treba pri izbiri protivirusnega zdravljenja izključiti različice SARS-CoV-2, za katere se je izkazalo, da imajo zmanjšano občutljivost na zdravilo Ronapreve.

Subkutano dajanje za zdravljenje bolezni COVID-19

Klinična učinkovitost subkutano danega zdravila Ronapreve za zdravljenje bolezni COVID-19 v kliničnih preskušanjih ni bila ocenjena (glejte poglavje 5.1). Farmakokinetika kasirivimaba in imdevimaba v prvih 48 urah po subkutanem dajanju 600 mg vsakega od obeh monoklonskih protiteles kaže na manjšo serumsko izpostavljenost v primerjavi z intravenskim dajanjem enakega odmerka. Ni znano, ali razlike v začetni sistemski izpostavljenosti povzročijo razlike v klinični učinkovitosti. Priporočljivo je, da se subkutani način dajanja uporablja le, če intravensko dajanje ni izvedljivo in bi povzročilo zamudo pri zdravljenju.

Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo

Pri uporabi kasirivimaba in imdevimaba so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo znaki ali simptomi klinično pomembne preobčutljivostne reakcije ali anafilaksije, dajanje zdravila takoj prekinite ter uvedite ustrezna zdravila in/ali podporno oskrbo.

Po intravenski in subkutani uporabi zdravila so opazili primere konvulzivne sinkope (glejte poglavje 4.8). Konvulzivno sinkopo je treba razlikovati od epileptičnih napadov in jo zdraviti, kot je klinično indicirano.

Z infundiranjem povezane reakcije

Med intravensko uporabo kasirivimaba in imdevimaba so opažali z infundiranjem povezane reakcije.

Z infundiranjem povezane reakcije, opažene v kliničnih študijah, so bile po izrazitosti večinoma zmerne in so jih običajno opazili med infuzijo ali v 24 urah po njej. Znaki in simptomi teh reakcij, o katerih so pogosto poročali, so vključevali navzeo, mrzlico, omotico (ali sinkopo), izpuščaj, urtikarijo, pruritus, tahipnejo in zardevanje. Vendar pa se lahko z infundiranjem povezane reakcije pojavijo kot hudi ali življenje ogrožajoči dogodki in lahko vključujejo druge znake in simptome.

Če se pojavi z infundiranjem povezana reakcija, lahko infundiranje prekinete, upočasnite ali ustavite.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Kasirivimab in imdevimab sta monoklonski protitelesi, ki se ne izločata skozi ledvice in se ne presnavljata z encimi citokroma P450, zato niso verjetna medsebojna delovanja s sočasno uporabljanimi zdravili, ki se izločajo skozi ledvice ali so substrati, induktorji ali zaviralci encimov P450.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi kasirivimaba in imdevimaba pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študij toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli. Znano je, da humana imunoglobulinska G1 (IgG1) protitelesa prehajajo skozi placento. Ni znano, ali možni prenos kasirivimaba in imdevimaba razvijajočemu se plodu terapevtsko koristi oziroma ali zanj predstavlja tveganje. Ker je neposredna tarča kasirivimaba in imdevimaba beljakovina bodice SARS-CoV-2 in glede na pomanjkanje navzkrižne reaktivnosti z reproduktivnimi ali fetalnimi tkivi v študiji tkivne navzkrižne reaktivnosti, ni pričakovati negativnih učinkov na razvoj ploda. Zdravilo Ronapreve naj bi med nosečnostjo uporabili le, če možna korist upravičuje možno tveganje za mater in plod, z upoštevanjem vseh spremljajočih zdravstvenih dejavnikov. Če bolnica med uporabo tega zdravila zanosi, jo je treba obvestiti, da tveganje za plod ni znano.

Dojenje

Ni znano, če se kasirivimab in imdevimab izločata v materino mleko, vendar je znano, da se materini IgG v prvih dneh po rojstvu prenesejo v mleko. Ker je neposredna tarča kasirivimaba in imdevimaba beljakovina bodice SARS-CoV-2 in glede na majhno sistemsko absorpcijo po peroralnem zaužitju protiteles se je mogoče odločiti za dajanje zdravila Ronapreve med dojenjem, če je klinično indicirano.

Plodnost

Študij plodnosti niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ronapreve nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

V kliničnih preskušanjih so s kasirivimabom in imdevimabom zdravili skupaj 8596 preiskovancev (6173 z intravensko uporabo in 2423 s subkutano uporabo).

Najpogosteje poročani neželeni učinki zdravila so preobčutljivostne reakcije, ki vključujejo z infundiranjem povezane reakcije in reakcije na mestu injiciranja.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

V preglednici 4 so neželeni učinki navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 4: Seznam neželenih učinkov, ugotovljenih v kliničnih preskušanjih in po prihodu zdravila na trg, v preglednici:

Organski sistem	Neželeni učinek	Kategorija pogostnosti
Intravenska uporaba		
Bolezni imunskega sistema	anafilaksija	redki
	preobčutljivost	redki
Bolezni živčevja	omotica*	občasni
	konvulzivna sinkopa	ni znana
Žilne bolezni	zardevanje*	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	tahipneja*	občasni
Bolezni prebavil	navzea*	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus*	občasni
	izpuščaj*	občasni
	urtikarija*	redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	mrzlica*	občasni
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	z infundiranjem povezane reakcije	občasni
Subkutana uporaba		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfadenopatija	občasni
Bolezni živčevja	omotica	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus ^{1*}	redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu injiciranja ¹	pogosti

¹ Reakcije na mestu injiciranja vključujejo eritem, pruritus, ekhimozo, edem, bolečino, občutljivost, konvulzivno sinkopo in urtikarijo.

* V nekaterih primerih so o simptomih z infundiranjem povezanih reakcij in o reakcijah na mestu injiciranja poročali kot o individualnih neželenih učinkih zdravila.

Pediatrična populacija

Intravenska uporaba

V študiji RECOVERY so zdravljenje s kasirivimabom in imdevimabom prejeli 4 mladostniki, stari ≥ 12 in < 18 let. Varnostne značilnosti, opažene v tej majhni populaciji, so bile podobne kot pri odraslih bolnikih.

Subkutana uporaba

V študiji COV-2069 je zdravljenje s kasirivimabom in imdevimabom prejelo 66 mladostnikov, starih ≥ 12 in < 18 let. Varnostne značilnosti so bile podobne kot pri odraslih bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so uporabili odmerke do 4000 mg vsakega, kasirivimaba in imdevimaba. Podatkov o večjih odmerkih ni na voljo.

Za preveliko odmerjanje kasirivimaba in imdevimaba ni znanega specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora obsegati splošne podporne ukrepe, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem bolnikovega kliničnega stanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunski serumi in imunoglobulini, protivirusna monoklonska protitelesa. Oznaka ATC: J06BD07

Mehanizem delovanja

Kasirivimab (IgG1 κ) in imdevimab (IgG1 λ) sta rekombinantni humani monoklonski protitelesi, nespremenjeni v predelih Fc. Kasirivimab in imdevimab se vežeta na neprekrivajoča se epitopa receptorske vezavne domene (receptor binding domain - RBD) beljakovine bodice SARS-CoV-2. To preprečuje vezavo RBD na humani receptor ACE2 in s tem vstop virusa v celice.

Protivirusno delovanje *in vitro*

V preskusu nevtralizacije virusa SARS-CoV-2 v celicah Vero E6 je bila nevtralizacija SARS-CoV-2 (izolata USA-WA1/2020) v vrednosti EC₅₀ dosežena s kasirivimabom v koncentraciji 37,4 pM (0,006 μ g/ml), z imdevimabom v koncentraciji 42,1 pM (0,006 μ g/ml) in s kasirivimabom in imdevimabom v koncentraciji 31,0 pM (0,005 μ g/ml).

Odpornost

Zaradi razvoja virusnih različic, odpornih proti kasirivimabu in imdevimabu, uporabljenima skupaj, obstaja možno tveganje za neuspešno zdravljenje.

Nevtralizacijsko aktivnost kasirivimaba samega, imdevimaba samega ter kasirivimaba in imdevimaba skupaj so ocenili proti različicam beljakovine S, vključno z znanimi zaskrbljujočimi/pomembnimi različicami (*Variants of Concern/Interest*), različicami, ugotovljenimi v »študijah pobega« (escape studies) *in vitro*, in različicami iz javno dostopnih genomskih podatkov SARS-COV-2 pobude GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data). Nevtralizacijska aktivnost kasirivimaba in imdevimaba proti vsem zaskrbljujočim/pomembnim različicam je prikazana v preglednici 5.

Preglednica 5: Podatki o nevtralizaciji psevdotipiziranih virusu podobnih delcev (virus-like particle - VLP) za celotna zaporedja ali ključne substitucije beljakovine virusa SARS-COV-2 zaskrbljujočih/pomembnih* različic s kasirivimabom in imdevimabom samima ali skupaj

Linije s substitucijami v beljakovini bodice	Ključne testirane substitucije	Zmanjšanje občutljivosti za kasirivimab in imdevimab skupaj	Zmanjšanje občutljivosti za kasirivimab sam	Zmanjšanje občutljivosti za imdevimab sam
B.1.1.7 (izvor v Združenem kraljestvu/alfa)	celotna beljakovina S ^a	ni spremembe ^e	ni spremembe ^e	ni spremembe ^e
B.1.351 (izvor v Južni Afriki/beta)	celotna beljakovina S ^b	ni spremembe ^e	45-kratno	ni spremembe ^e
P.1 (izvor v Braziliji/gama)	celotna beljakovina S ^c	ni spremembe ^e	418-kratno	ni spremembe ^e
B.1.427/B.1.429 (izvor v Kaliforniji/epsilon)	L452R	ni spremembe ^e	ni spremembe ^e	ni spremembe ^e
B.1.526 (izvor v New Yorku/jota) ^f	E484K	ni spremembe ^e	25-kratno	ni spremembe ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (izvor v Indiji/kapa)	L452R + E484Q	ni spremembe ^e	7-kratno	ni spremembe ^e
B.1.617.2 (izvor v Indiji/delta)	L452R + T478K	ni spremembe ^e	ni spremembe ^e	ni spremembe ^e
AY.1/AY.2 ^g (izvor v Indiji/delta [+K417N])	K417N + L452R + T478K ^d	ni spremembe ^e	9-kratno	ni spremembe ^e
B.1.621/B.1.621.1 (izvor v Kolumbiji/mi)	R346K, E484K, N501Y	ni spremembe ^e	23-kratno ^e	ni spremembe ^e
C.37 (izvor v Peruju /lambda)	L452Q + F490S	ni spremembe ^e	ni spremembe ^e	ni spremembe ^e
B.1.1.529/BA.1 (omikron)	celotna beljakovina S ^h	> 1013-kratno	> 1732-kratno	> 754-kratno

^a Testiran je bil psevdotipiziran VLP z izraženo celotno variantno beljakovino bodice. V primerjavi z beljakovino bodice divjega tipa ima različica naslednje spremembe: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Testiran je bil psevdotipiziran VLP z izraženo celotno variantno beljakovino bodice. V primerjavi z beljakovino bodice divjega tipa ima različica naslednje spremembe: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Testiran je bil psevdotipiziran VLP z izraženo celotno variantno beljakovino bodice. V primerjavi z beljakovino bodice divjega tipa ima različica naslednje spremembe: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

^d Za AY.1: Testiran je bil psevdotipiziran VLP z izraženo celotno variantno beljakovino bodice. V primerjavi z beljakovino bodice divjega tipa ima različica naslednje spremembe: T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

^e Ni spremembe: ≤ 5-kratno zmanjšanje občutljivosti.

^f Substitucija E484K ni prisotna v vseh izolatih newyorške linije (podatek iz februarja 2021).

^g Splošno znana kot "delta plus".

^h Testiran je bil psevdotipiziran VLP, z izraženo celotno variantno beljakovino bodice. V primerjavi z beljakovino bodice divjega tipa ima različica naslednje spremembe: 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.

* Zaskrbljujoče/pomembne različice, kot so jih opredelili v CDC (Centers for Disease Control and Prevention, 2021) [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>]

Za izčrpen seznam avtentičnih zaskrbljujočih/pomembnih različic SARS-CoV-2, ocenjenih glede občutljivosti na kasirivimab in imdevimab sama in skupaj, glejte preglednico 6.

Preglednica 6: Podatki o nevtralizaciji za avtentične zaskrbljujoče/pomembne različice SARS-COV-2 s kasirivimabom in imdevimabom samima ali skupaj

Linije s substitucijo v beljakovini bodice	Zmanjšanje občutljivosti za kasirivimab in imdevimab skupaj	Zmanjšanje občutljivosti za kasirivimab sam	Zmanjšanje občutljivosti za imdevimab sam
B.1.1.7 (izvor v Združenem kraljestvu/alfa)	ni spremembe ^a	ni spremembe ^a	ni spremembe ^a
B.1.351 (izvor v Južni Afriki/beta)	ni spremembe ^a	5-kratno	ni spremembe ^a
P.1 (izvor v Braziliji/gama)	ni spremembe ^a	371-kratno	ni spremembe ^a
B.1.617.1 (izvor v Indiji/kapa)	ni spremembe ^a	6-kratno	ni spremembe ^a
B.1.617.2 (izvor v Indiji/delta)	ni spremembe ^a	ni spremembe ^a	ni spremembe ^a

^a Ni spremembe: ≤ 5-kratno zmanjšanje občutljivosti.

Klinična učinkovitost

Zdravljenje COVID-19

Preskušanje COV-2067

COV-2067 je bilo randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje za oceno kasirivimaba in imdevimaba za zdravljenje preiskovancev s COVID-19 (simptomatskih s SARS-CoV-2, odkritim s kvantitativno verižno reakcijo s polimerazo z reverzno transkripcijo [quantitative reverse transcription polymerase chain reaction - RT-qPCR]), ki niso potrebovali dodatnega kisika in pri katerih je bilo tveganje za napredovanje bolezni v hudo obliko večje.

V kohorti 1 tega preskušanja faze III so preiskovance, ki predhodno niso bili cepljeni proti virusu SARS-CoV-2, v 7 dneh po pojavu simptomov randomizirali na enkratno intravensko infundiranje 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba (n = 1347), 1200 mg kasirivimaba in 1200 mg imdevimaba (n = 2036) ali placebo (n = 2009).

Preiskovanci v kohorti 1 faze III so imeli vsaj en, v protokolu naveden dejavnik tveganja za razvoj hude bolezni COVID-19 (ti so vključevali starost > 50 let, debelost, opredeljeno kot ITM ≥ 30 kg/m², srčno-žilno bolezen, vključno s hipertenzijo, kronično bolezen pljuč, vključno z astmo, sladkorno bolezen tipa 1 in 2, kronično bolezen ledvic, vključno z bolniki na dializi, kronično bolezen jeter, nosečnost in zavrt imunski sistem).

Mediana starost je bila 50 let (13,1 % preiskovancev je bilo starih 65 let ali več) in 51,4 % je bilo žensk. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile med skupino, ki je prejela kasirivimab in imdevimab, ter skupino, ki je prejela placebo, dobro uravnotežene.

Primarni opazovani dogodek je bil delež preiskovancev, ki so imeli do 29. dne ≥ 1 hospitalizacijo, povezano s COVID-19, ali so v tem času zaradi kakršnega koli vzroka umrli.

Preglednica 7: Povzetek ključnih rezultatov faze III v študiji COV-2067

	1200 mg i.v. n = 1192	Placebo n = 1193	2400 mg i.v. n = 1812	Placebo n = 1790
Bolniki v mFAS z ≥ 1 hospitalizacijo, povezano s COVID-19, ali smrtjo do 29. dne				
Zmanjšanje tveganja	72,5 % (p = 0,0024)		70,9 % (p < 0,0001)	
Št. bolnikov z dogodki	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

mFAS (modified full analysis set) - spremenjeni popolni nabor za analizo je vključeval osebe s pozitivnim rezultatom SARS-CoV-2 RT-qPCR nosno-žrelnega brisa ob randomizaciji in z vsaj enim dejavnikom tveganja za hudo bolezen COVID-19.

Mediani čas do izginotja simptomov, kot je bil zabeležen v dnevniku dnevni simptomov, specifičnem za preskušanje, je bil zmanjšan s 13 dni pri placebu na 10 dni pri obeh odmerkih kasirivimaba in imdevimaba (p < 0,0001).

Študija RECOVERY

Študija RECOVERY je multicentrična, randomizirana, nadzorovana, odprta platformna študija za oceno učinkovitosti in varnosti možnih načinov zdravljenja hospitaliziranih preiskovancev s COVID-19. Študija RECOVERY je zajela hospitalizirane preiskovance, zdravljene brez kisika, z nizkim ali visokim pretokom kisika, neinvazivno ali invazivno ventilacijo oz. ECMO. V tem preskušanju so 9785 preiskovancev v Veliki Britaniji randomizirali ali na enkratno intravensko infuzijo 4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba skupaj z običajno standardno oskrbo (n = 4839) ali le na običajno standardno oskrbo (n = 4946; v nadaljevanju samo običajna oskrba). Preiskovanci so lahko poleg običajne standardne oskrbe prejeli od 0 do 4 zdravila.

Preiskovanci so imeli kliničen sum na okužbo s SARS-CoV-2 ali laboratorijsko potrjeno okužbo z njim in so bili vključeni ne glede na potrebno respiratorno podporo. Za opredelitev populacij za analizo so bili uporabljeni izhodiščni izvidi seroloških testov.

Izhodiščno je bila povprečna starost 62 let (30 % preiskovancev je bilo starih 70 let ali več, vključenih je bilo 11 mladostnikov, starih ≥ 12 in < 18 let), 63 % preiskovancev je bilo moških. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile med skupino, ki je prejela kasirivimab in imdevimab, ter skupino, ki je prejela le običajno oskrbo, dobro uravnotežene. Preiskovanci so bili v to študijo vključeni, ko je bila prevladujoča različica v Veliki Britaniji B.1.1.7 (alfa). Kar zadeva respiratorno podporo, je bilo 7 % preiskovancev brez dodatnega kisika, 61 % na enostavnem kisiku, 26 % na neinvazivni ventilaciji in 6 % na invazivni ventilaciji (vključno s 17 preiskovanci na ECMO). Pri preiskovancih, ki so bili v izhodišču seronegativni, jih je bilo v izhodišču 10 % brez dodatka kisika, 66 % na enostavnem kisiku, 21 % na neinvazivni ventilaciji in 2 % na invazivni ventilaciji (vključno z enim preiskovancem na ECMO). Približno 94 % vseh randomiziranih preiskovancev je kot del standardne oskrbe prejelo kortikosteroide.

Primarni opazovani dogodek je bila 28-dnevna umrljivost zaradi vseh vzrokov pri vseh randomiziranih, izhodiščno seronegativnih preiskovancih. Rezultati so prikazani v preglednici 8.

Preglednica 8: Povzetek rezultatov primarnega opazovanega dogodka v študiji RECOVERY

	4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba (intravensko) ter običajna oskrba	Samo običajna oskrba
	n = 1633	n = 1520
28-dnevna umrljivost zaradi vseh vzrokov pri seronegativnih preiskovancih		
Število preiskovancev z umrljivostjo zaradi vseh vzrokov (%)	396 (24 %)	452 (30 %)
Razmerje deležev (95-% IZ)	0,79 (0,69 – 0,91) (p = 0,0009)	

Pri seropozitivnih preiskovancih je bila 28-dnevna umrljivost zaradi vseh vzrokov 16 % (410/2636) v skupini, ki je prejela kasirivimab in imdevimab, in 15 % (384/2636) v skupini, ki je prejela samo običajno oskrbo (razmerje deležev 1,09 [95-% IZ: 0,94; 1,25]).

Pri seronegativnih preiskovancih, starih ≥ 80 let, je bila 28-dnevna umrljivost zaradi vseh vzrokov 54,5 % (126/231) v skupini, ki je prejela kasirivimab in imdevimab, in 57,5 % (134/233) v skupini, ki je prejela samo običajno oskrbo (razmerje deležev 0,97 [95-% IZ: 0,76; 1,25]).

Statistično testiranje sekundarnega opazovanega dogodka je bilo izvedeno zunaj hierarhije in zato velja za opisno.

Sekundarni opazovani dogodek, odpust živega preiskovanca iz bolnišnice v 28 dneh, je bil pogostejši med celotno randomizirano seronegativno populacijo, zdravljeno s kasirivimabom in imdevimabom, kot z običajno oskrbo samo (64 % v primerjavi 58 %, razmerje deležev 1,19 [95-% IZ: 1,09; 1,31]), mediano trajanje bivanja v bolnišnici pa je bilo 4 dni krajše (13 dni v primerjavi s 17 dnevi).

V celotni randomizirani seronegativni populaciji, ki izhodiščno ni bila na invazivni mehanski ventilaciji, je bilo zdravljenje s kasirivimabom in imdevimabom povezano z manjšim tveganjem za napredovanje v sestavljeni opazovani dogodek invazivne mehanske ventilacije ali smrti (31 % v primerjavi s 37 %, razmerje tveganja 0,83 [95-% IZ: 0,75; 0,92]).

Preskušanje COV-2066

Preskušanje COV-2066 je bilo randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje za oceno kasirivimaba in imdevimaba za zdravljenje hospitaliziranih preiskovancev s COVID-19, ki so prejeli kisik z nizkim pretokom (npr. preko obrazne maske ali nosne kanile) ali brez dodatka kisika. V tem preskušanju faze II/III je imelo 1197 preiskovancev izhodiščno pozitiven izvid RT-qPCR za SARS-COV-2 in so jih v razmerju 1:1:1 randomizirali na eno samo intravensko infuzijo 1200 mg kasirivimaba in 1200 mg imdevimaba ($n = 406$), 4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba ($n = 398$) ali na placebo ($n = 393$); vsi preiskovanci so dobili ali kasirivimab in imdevimab ali placebo poleg običajne standardne oskrbe za COVID-19. Celotna velikost vzorca je bila manjša od pričakovane, ker je bila študija po več mesecih nizke stopnje vključevanja bolnikov predčasno končana. Na splošno so bili pri bolnikih brez dodatnega kisika ali tistih, ki so prejeli kisik z nizkim pretokom, učinki z odmerkom 2400 mg kasirivimaba in imdevimaba ter 8000 mg kasirivimaba in imdevimaba podobni; to kaže na odsotnost učinka odmerka v tej populaciji. Za analizo učinkovitosti v primerjavi s placebom sta bili ti odmerni skupini združeni.

Izhodiščno je bila mediana starost 62 let (44 % preiskovancev je bilo starih 65 let ali več), 54 % je bilo moških, 43 % seronegativnih, 48 % seropozitivnih, za 9 % pa serološko stanje ni bilo znano. Izhodiščna respiratorna podpora, ki so jo prejeli preiskovanci, je obsegala 44 % brez dodatka kisika in 56 % kisik z nizkim pretokom. Pred randomizacijo je kot del osnovne običajne oskrbe približno 33 % preiskovancev prejelo remdesivir in 50 % sistemske kortikosteroide. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile med skupino, ki je prejela kasirivimab in imdevimab, ter skupino, ki je prejela placebo, dobro uravnotežene.

Primarni opazovani dogodek virološke učinkovitosti je bila časovno utežena povprečna (TWA – time weighted average) dnevna sprememba virusnega bremena (\log_{10} kopij/ml) do 7. dne, merjena z RT-qPCR v vzorcih nazofaringealnega brisa, pri preiskovancih, ki so bili seronegativni in so imeli izhodiščno pozitiven izvid RT-qPCR za SARS-COV-2. Zdravljenje s kasirivimabom in imdevimabom v skupini kombiniranih odmerkov je v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšalo povprečno (po mNK) virusno breme (\log_{10} kopij/ml) ($-0,28 \log_{10}$ kopij/ml/dan za kasirivimab in imdevimab, $p = 0,0172$).

Primarni klinični opazovani dogodek je bil delež preiskovancev, ki so umrli ali so morali na mehansko ventilacijo, med tistimi, ki so imeli pozitiven izvid RT-qPCR za SARS-CoV-2.

Zdravljenje s kasirivimabom in imdevimabom za skupino združenih odmerkov je zmanjšalo delež preiskovancev z velikim virusnim bremenom, ki so od 6. do 29. dne umrli ali potrebovali mehansko ventilacijo, a opazovani dogodek ni dosegel statistične značilnosti (relativno zmanjšanje tveganja [RRR – relative risk reduction] 25,5 % [95-% IZ: -16,2 %; 52,2 %], $p = 0,2048$).

Zdravljenje s kasirivimabom in imdevimabom za skupino združenih odmerkov je doseglo 47,1 % RRR (95-% IZ: 10,2 %; 68,8 %) deleža seronegativnih preiskovancev, ki so od 6. do 29. dne umrli ali potrebovali mehansko ventilacijo.

V *post hoc* analizi vseh randomiziranih seronegativnih preiskovancev, starih ≥ 80 let, je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov od 1. do 29. dne 18,1 % (19/105 preiskovancev) v skupini s kasirivimabom in imdevimabom (kombinirani odmerki) in 30,0 % (18/60 preiskovancev) v skupini s placebom (razmerje tveganja 0,60 [95-% IZ: 0,34; 1,06]).

Profilaksa COVID-19

COV-2069 je bilo randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje, ki je primerjalo subkutano aplicirana 600-mg kasirivimab in 600-mg imdevimab s placebom za profilakso COVID-19 pri asimptomatskih stikih v gospodinjstvu s simptomatskimi osebami, okuženimi s SARS-CoV-2 (indeksni primeri). Preiskovanci predhodno niso bili cepljeni proti virusu SARS-CoV-2.

Preiskovance so v razmerju 1 : 1 randomizirali na kasirivimab in imdevimab ali na placebo v prvih 96 urah po odvzemu vzorca prvega indeksnega primera, ki je imel pozitiven rezultat testa (RT-qPCR) za SARS-CoV-2.

Randomizirani preiskovanci z izhodiščno negativnim rezultatom testa RT-qPCR za SARS-CoV-2 so bili dodeljeni v kohorto A, tisti s pozitivnim rezultatom testa RT-qPCR za SARS-CoV-2 pa v kohorto B.

Kohorta A

Primarna populacija za analizo je vključevala preiskovance, ki so imeli izhodiščno negativen rezultat RT-qPCR za SARS-CoV-2 in so bili seronegativni. Preiskovanci, ki so bili seropozitivni ali so imeli nedoločeno/manjkajočo izhodiščno serologijo, niso bili vključeni v primarno analizo učinkovitosti.

V populaciji za primarno analizo je bila izhodiščna mediana starost 44 let (9 % preiskovancev je bilo starih 65 let ali več) in 54 % je bilo žensk. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile med skupino, ki je prejela kasirivimab in imdevimab, ter skupino, ki je prejela placebo, dobro uravnotežene.

Primarni opazovani dogodek je bil delež preiskovancev, ki se jim je do 29. dne pojavil z RT-qPCR potrjen, simptomatski COVID-19. Tveganje za pojav COVID-19 se je s kasirivimabom in imdevimabom v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšalo za 81 %. V analizi občutljivosti, ki je vključevala vse preiskovance z izhodiščno negativnim rezultatom testa RT-qPCR, ne glede na njihovo izhodiščno serološko stanje, je bilo statistično značilno 82-% zmanjšanje tveganja za razvoj bolezni COVID-19 pri zdravljenju s kasirivimabom in imdevimabom v primerjavi s placebom.

Preglednica 9: Primarna analiza študije COV-2069, kohorta A

	Kasirivimab in imdevimab (enkratni odmerek 1200 mg)	Placebo
Populacija za primarno analizo: izhodiščno seronegativni	n = 753	n = 752
Tveganje za COVID-19		
Do 29. dne (primarni opazovani dogodek)		
Neprilagojeno zmanjšanje tveganja (prilagojeno razmerje obetov; vrednost p) ¹	81 % (0,17; p < 0,0001)	
Število oseb z dogodki	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

¹ Interval zaupanja (IZ) z vrednostjo p temelji na razmerju obetov (skupina s kasirivimabom in imdevimabom v primerjavi s skupino s placebom) z uporabo logističnega regresijskega modela s fiksnimi kategoričnimi učinki zdravljenе skupine, starostne skupine (starost v letih: ≥ 12 do < 50 let in ≥ 50 let) in območja (ZDA proti ne-ZDA).

Kohorta B

Populacija za primarno analizo je vključevala asimptomatske preiskovance, ki so imeli izhodiščno pozitiven rezultat RT-qPCR za SARS-CoV-2 in so bili seronegativni.

V populaciji za primarno analizo je bila izhodiščna mediana starost 40 let (11 % preiskovancev je bilo starih 65 let ali več) in 55 % je bilo žensk. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile med skupino, ki je prejela kasirivimab in imdevimab, ter skupino, ki je prejela placebo, dobro uravnotežene.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež preiskovancev, ki se jim je do 29. dne pojavil z RT-qPCR potrjen COVID-19. Ugotovili so 31-% zmanjšanje tveganja za pojav COVID-19 pri zdravljenju s kasirivimabom in imdevimabom v primerjavi s placebom. V analizi občutljivosti z vključitvijo vseh preiskovancev, ki so imeli izhodiščno pozitiven rezultat RT-qPCR, ne glede na njihovo izhodiščno serološko stanje, se je s kasirivimabom in imdevimabom tveganje za COVID-19, potrjen z RT-qPCR, v primerjavi s placebom zmanjšalo za 35 %.

Preglednica 10: Primarna analiza študije COV-2069, kohorta B

	Kasirivimab in imdevimab (enkratni odmerek 1200 mg)	Placebo
Populacija za primarno analizo: izhodiščno seronegativni	n = 100	n = 104
Tveganje za COVID-19		
Celotno zmanjšanje tveganja do 29. dne (primarni opazovani dogodek)		
Neprilagojeno zmanjšanje tveganja (prilagojeno razmerje obetov; vrednost p) ¹	31 % (0,54; p = 0,0380)	
Število oseb z dogodki	29 (29 %)	44 (42,3 %)

¹ Interval zaupanja (IZ) z vrednostjo p temelji na razmerju obetov (skupina s kasirivimabom in imdevimabom v primerjavi s skupino s placebom) z uporabo logističnega regresijskega modela s fiksnimi kategoričnimi učinki zdravljenе skupine, starostne skupine (starost v letih: ≥ 12 do < 50 let in ≥ 50 let) in območja (ZDA proti ne-ZDA).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kasirivimab in imdevimab imata linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu intravenskih (150 mg do 4000 mg posameznega monoklonskega protitelesa) in subkutanih (300 mg in 600 mg posameznega monoklonskega protitelesa) odmerkov, ocenjenih v kliničnih študijah.

Povprečna najvišja koncentracija (C_{max}), površina pod krivuljo od 0 do 28 dni (AUC_{0-28}) in koncentracija na 28. dan po odmerjanju (C_{28}) za kasirivimab in imdevimab so bile primerljive po enkratnem 1200-mg (600 mg posameznega monoklonskega protitelesa) intravenskem odmerku

(182,7 mg/l, 1754,9 mg·dan/l in 37,9 mg/l za kasirivimab in 181,7 mg/l, 1600,8 mg·dan/l in 27,3 mg/l za imdevimab) in enkratnem 1200-mg (600 mg posameznega monoklonskega protitelesa) subkutanem odmerku (52,5 mg/l, 1121,7 mg·dan/l in 30,5 mg/l za kasirivimab in 49,2 mg/l, 1016,9 mg·dan/l in 25,9 mg/l za imdevimab).

Pri intravenski shemi 8000 mg (po 4000 mg vsakega od obeh monoklonskih protiteles) pri bolnikih, ki so potrebovali dodatek kisika, so bile po enem intravenskem odmerku pri hospitaliziranih bolnikih povprečna najvišja koncentracija (C_{max}), površina pod krivuljo od 0 do 28 dni (AUC_{0-28}) in koncentracija na 28. dan po odmerjanju (C_{28}) za kasirivimab 1046 mg/l, 9280 mg·dan/l in 165,2 mg/l, za imdevimab pa 1132 mg/l, 8789 mg·dan/l in 136,2 mg/l.

Za profilakso pred izpostavljenostjo pri intravenskem in subkutanem režimu ob mesečnem odmerjanju 300 mg vsakega, kasirivimaba in imdevimaba, po začetnem (polnilnem) odmerku 600 mg vsakega, kasirivimaba in imdevimaba, so mediane predvidene najnižje koncentracije kasirivimaba in imdevimaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja podobne opaženim srednjim koncentracijam v serumu na 29. dan po enkratnem 1200-mg subkutanem odmerku kasirivimaba in imdevimaba (600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba).

Absorpcija

Kasirivimab in imdevimab, aplicirana kot enkratni intravenski odmerek, dosežeta najvišjo koncentracijo v serumu ob koncu infuzije. Ocenjeni mediani čas (in razpon) do najvišje koncentracije kasirivimaba in imdevimaba v serumu (T_{max}) po enkratnem 600-mg subkutanem odmerku vsakega od obeh monoklonskih protiteles je za kasirivimab 6,7 (razpon: 3,4-13,6) dni in za imdevimab 6,6 (razpon: 3,4-13,6) dni. Po enkratnem 600-mg subkutanem odmerku 600 mg vsakega od obeh monoklonskih protiteles je bila s populacijsko farmakokinetiko ocenjena biološka uporabnost kasirivimaba 71,8 % in imdevimaba 71,7 %.

Porazdelitev

Celotni s populacijsko farmakokinetično analizo ocenjeni volumen porazdelitve je bil 7,072 l za kasirivimab in 7,183 l za imdevimab.

Biotransformacija

Kasirivimab in imdevimab sta humani monoklonski protitelesi IgG1, zato je pričakovati, da se po kataboličnih poteh razgradita v majhne peptide in aminokislino, tako kot endogeni IgG.

Izločanje

Povprečni (5., 95. percentil) razpolovni čas serumskega izločanja po 600-mg odmerku vsakega od obeh monoklonskih protiteles je bil 29,8 (16,4; 43,1) dni za kasirivimab in 26,2 (16,9; 35,6) dni za imdevimab. Povprečni (5., 95. percentil) očistek je bil 0,188 (0,11; 0,30) za kasirivimab in 0,227 (0,15; 0,35) za imdevimab.

Pri bolnikih, ki so potrebovali dodatek kisika, je bil povprečni (5., 95. percentil) serumski eliminacijski razpolovni čas po 4000-mg odmerku vsakega od obeh monoklonskih protiteles 21,9 (12,4; 36,9) dni za kasirivimab in 18,8 (11,7; 29,4) dni za imdevimab. Povprečni (5., 95. percentil) očistek je bil 0,303 (0,156; 0,514) za kasirivimab in 0,347 (0,188; 0,566) za imdevimab.

Pediatrična populacija

Pri mladostnikih z boleznijo COVID-19 (starih 12 let in več s telesno maso vsaj 40 kg, vključenih v študijo COV-2067), ki so prejeli enkratno 1200-mg intravenski odmerek, sta bili povprečna koncentracija \pm standardni odklon ob koncu infuzije in 28 dni po odmerjanju $172 \pm 96,9$ mg/l in $54,3 \pm 17,7$ mg/l za kasirivimab ter 183 ± 101 mg/l in $45,3 \pm 13,1$ mg/l za imdevimab.

Pri mladostnikih, ki niso bili okuženi z virusom SARS-CoV-2 (starih 12 let in več s telesno maso vsaj 40 kg, vključenih v študijo COV-2069), ki so prejeli enkratno 1200-mg subkutano odmerko, je bila povprečna koncentracija \pm standardni odklon 28 dni po odmerjanju $44,9 \pm 14,7$ mg/l za kasirivimab in $36,5 \pm 13,2$ mg/l za imdevimab.

Farmakokinetika kasirivimaba in imdevimaba pri otrocih, mlajših od 12 let, ni ugotovljena.

Farmakokinetika kasirivimaba in imdevimaba pri otrocih, mlajših od 18 let, ki potrebujejo dodatek kisika, še ni ugotovljena.

Starejše osebe

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala, da bi bila starost (od 18 do 96 let) pomembna sopspremenljivka v farmakokinetiki kasirivimaba ali imdevimaba.

Okvara ledvic

Kasirivimab in imdevimab sta monoklonski protitelesi, za kateri glede na njuno molekularno maso (> 69 kDa) ni pričakovati, da bi se v pomembni meri izločali skozi ledvice.

Okvara jeter

Ni pričakovati, da bi se kasirivimab in imdevimab v pomembni meri odstranjevala preko jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij karcinogenosti, genotoksičnosti, reproduktivne toksikologije in plodnosti s kasirivimabom in imdevimabom niso izvedli. Za protitelesa, kot sta kasirivimab in imdevimab, ni pričakovati, da bi imela genotoksični ali karcinogeni potencial. V študijah tkivne navzkrižne reaktivnosti s kasirivimabom in imdevimabom, v katerih so uporabili tkiva odraslih ljudi in opic ter tkiva človeških plodov, niso ugotovili vezave.

V toksikološki študiji na opicah cynomolgus so opazili učinke na jetra (majhna, prehodna zvišanja AST in ALT), ki niso bili škodljivi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
L-histidin monoklorid monohidrat
polisorbat 80
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 2 leti

Skupno pakiranje 1332-mg večodmernih vial

Po prvem prebadanju: Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je viala lahko shranjena 16 ur na sobni temperaturi do 25°C ali največ 48 ur v hladilniku (od 2°C do 8°C). Po teh časih in pogojih je shranjevanje med uporabo odgovornost uporabnika.

Razredčena raztopina za intravensko uporabo

Raztopino v viali je treba pred uporabo razredčiti. Pripravljena raztopina za infundiranje je namenjena za takojšnjo uporabo. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 20 ur na sobni temperaturi (do 25 °C) in 72 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je priprava opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Če je vrečka za intravensko infundiranje shranjena v hladilniku, jo pred uporabo pustite približno 30 minut, da se ogreje na sobno temperaturo.

Shranjevanje brizg za subkutano injiciranje

Pripravljene brizge je treba uporabiti takoj. Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur na sobni temperaturi (do 25 °C) in 72 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bila priprava opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Če so brizge shranjene v hladilniku, jih pred uporabo pustite približno 10 do 15 minut, da se ogrejejo na sobno temperaturo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Ne stresajte.

Viale shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Ronapreve je na voljo v prozornih 20-ml vialah iz stekla tipa 1.

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje, večodmerni viali

Vsaka škatla vsebuje 1 vialo posameznega protitelesa:

Pakiranje z dvema 20-ml vialama iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, ki vsebuje eno vialo z 11,1 ml raztopine s 1332 mg kasirivimaba in eno vialo z 11,1 ml raztopine s 1332 mg imdevimaba.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava zdravila Ronapreve za intravensko infundiranje

Zdravilo Ronapreve mora pripraviti zdravstveni delavec; postopek mora biti opravljen aseptično:

1. Vzemite vialo kasirivimaba in imdevimaba iz hladilnika in jih pred pripravo približno 20 minut pustite, da se ogrejejo na sobno temperaturo.
 - Ne izpostavljajte jih neposredni vročini.
 - Vial ne stresajte.
2. Viale kasirivimaba in imdevimaba pred dajanjem pregledajte in se prepričajte, da raztopina v njih ne vsebuje delcev in ni spremenjene barve. Če opazite eno ali drugo, morate vialo zavreči in uporabiti novo.
 - Raztopina v vialah mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena.
3. Vzemite napolnjeno intravensko infuzijsko vrečko (iz polivinilklorida [PVC] ali poliolefina [PO]), ki vsebuje 50 ml, 100 ml, 150 ml ali 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze za injiciranje.

4. Z uporabo sterilne injekcijske brizge in igle iz vsake vial potegnite ustrezen volumen kasirivimaba in imdevimaba in ga injicirajte v napolnjeno infuzijsko vrečko, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze za injiciranje (glejte poglavje 4.2, preglednica 1).
5. Infuzijsko vrečko previdno obrnite, da jo boste premešali. Ne stresajte.
6. Zdravilo Ronapreve je brez konzervansov, zato je treba razredčeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj.

Intravensko infundiranje zdravila Ronapreve

- Pripravite priporočene materiale za infundiranje:
 - infuzijski komplet iz polivinilklorida (PVC), s polietilenom (PE) prevlečenega PVC ali poliuretana (PU),
 - intralinijski ali dodatni 0,2- do 0,5-mikronski polietersulfonski, polisulfonski ali poliamidni filter za intravensko aplikacijo.
- Namestite infuzijski komplet na intravensko vrečko.
- Infuzijski komplet pripravite za infundiranje.
- Vso infuzijsko raztopino v vrečki dajte s črpalko ali težnostjo po intravenski liniji, opremljeni s sterilnim intralinijskim ali dodatnim 0,2- do 0,5-mikronskim polietersulfonskim, polisulfonskim ali poliamidnim filtrom za intravensko aplikacijo.
- Pripravljene raztopine za infundiranje ne smete dajati sočasno z nobenim drugim zdravilom. Kompatibilnost injekcij kasirivimaba in imdevimaba z intravenskimi raztopinami in zdravili, razen 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze za injiciranje, ni znana.
- Ko je infundiranje končano, sistem splaknite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze za injiciranje, da boste zagotovili aplikacijo potrebnega odmerka.
- Po prejemu intravenske infuzije je treba posameznike spremljati po priporočilih lokalne medicinske prakse.

Priprava zdravila Ronapreve za subkutano injiciranje

Vialo/viale kasirivimaba in imdevimaba vzemite iz hladilnika in jo/jih pred pripravo približno 20 minut pustite, da se ogreje(jo) na sobno temperaturo.

Ne izpostavljajte jih neposredni vročini.

Vial ne stresajte.

Vialo/viale kasirivimaba in imdevimaba pred uporabo preglejte in se prepričajte, da v njej/njih ni delcev in da vsebina ni spremenjena barve. Če opazite eno ali drugo, morate vialo zavreči in jo nadomestiti z novo. Raztopina v vialah mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena.

1. Zdravilo Ronapreve je treba pripraviti z ustreznim številom injekcijskih brizg (glejte poglavje 4.2, preglednica 3). Pripravite 3-ml ali 5-ml polipropilenske brizge z nastavkom luer in iglami 21G za prenos.
2. Z uporabo sterilne injekcijske brizge in igle iz vsake od vial izvlecite v vsako od brizg ustrezno količino kasirivimaba in imdevimaba (glejte poglavje 4.2, preglednica 3), tako da imate skupaj 4 brizge za celoten kombiniran odmerek 1200 mg oziroma skupaj 2 brizgi za celoten kombiniran odmerek 600 mg. Morebitno preostalo zdravilo shranite po navodilih v poglavju 6.3.
3. Iglo 21G, uporabljeno za prenos, zamenjajte z iglo 25G ali 27G za subkutano injiciranje.
4. To zdravilo je brez konzervansov, zato je treba pripravljene brizge uporabiti takoj. Če takojšnja uporaba ni mogoča, pripravljene brizge kasirivimaba in imdevimaba shranite na temperaturi od 2 do 8 °C največ 72 ur oziroma na sobni temperaturi do 25 °C največ 24 ur. Če so brizge shranjene v hladilniku, jih pred uporabo pustite približno 10 do 15 minut, da se ogrejejo na sobno temperaturo.

Subkutano injiciranje zdravila Ronapreve

- Za aplikacijo 1200-mg odmerka zdravila Ronapreve (600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba) vzemite 4 brizge (glejte poglavje 4.2, preglednica 3) in jih pripravite za subkutano injiciranje.
- Za aplikacijo 600-mg odmerka zdravila Ronapreve (300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba) vzemite 2 brizgi (glejte poglavje 4.2, preglednica 3) in ju pripravite za subkutano injiciranje.
- Zaradi volumna dajte subkutane injekcije zaporedoma in na različne dele telesa (zgornji del stegen, zunanji del nadlakti ali trebuh; izogibajte se predelu 5 cm okoli popka in predelu okrog pasu).

Odlaganje

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pri uporabi in odstranjevanju brizg in drugih ostrih medicinskih odpadkov je treba strogo upoštevati naslednje:

- Igel in brizg nikoli ne uporabite ponovno.
- Vse uporabljene igle in brizge zavržite v vsebnik za ostre odpadke (proti prebadanju varen vsebnik za enkratno uporabo).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1601/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. november 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca bioloških učinkovin

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – enoodmerni viali****1. IME ZDRAVILA**

Ronapreve 300 mg + 300 mg raztopina za injiciranje/infundiranje
kasirivimab/imdevimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 300 mg/2,5 ml kasirivimaba (120 mg/ml).
Ena viala vsebuje 300 mg/2,5 ml imdevimaba (120 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

L-histidin, L-histidin monoklorid monohidrat, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje/infundiranje
300 mg/2,5 ml
2 viali po 2,5 ml

5. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
za intravensko ali subkutano uporabo
Pri i.v. uporabi: kasirivimab in imdevimab morata biti aplicirana skupaj
Pri s.c. uporabi: kasirivimab in imdevimab morata biti aplicirana zaporedno
Samo za enkratno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. **Vial ne stresajte.** Viali shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1601/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI KASIRIVIMABA – enoodmerna viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ronapreve 300 mg + 300 mg raztopina za injiciranje/infundiranje
kasirivimab
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

300 mg/2,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Aplicirajte z imdevimabom

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI IMDEVIMABA – enoodmerna viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ronapreve 300 mg + 300 mg raztopina za injiciranje/infundiranje
imdevimab
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

300 mg/2,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Aplicirajte s kasirivimabom

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – večodmerni viali****1. IME ZDRAVILA**

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
kasirivimab/imdevimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena večodmerna viala vsebuje 1332 mg/11,1 ml kasirivimaba (120 mg/ml).
Ena večodmerna viala vsebuje 1332 mg/11,1 ml imdevimaba (120 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

L-histidin, L-histidin monoklorid monohidrat, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje/infundiranje
1332 mg/11,1 ml
2 večodmerni viali po 11,1 ml

**5. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
za intravensko ali subkutano uporabo
Pri i.v. uporabi: kasirivimab in imdevimab morata biti aplicirana skupaj
Pri s.c. uporabi: kasirivimab in imdevimab morata biti aplicirana zaporedno

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. **Vial ne stresajte.** Viali shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1601/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI KASIRIVIMABA – večodmerna viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
kasirivimab
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1332 mg/11,1 ml

6. DRUGI PODATKI

Aplicirajte z imdevimabom

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI IMDEVIMABA – večodmerna viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
imdevimab
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1332 mg/11,1 ml

6. DRUGI PODATKI

Aplicirajte s kasirivimabom

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ronapreve 300 mg + 300 mg raztopina za injiciranje/infundiranje kasirivimab in imdevimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ronapreve in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Ronapreve
3. Kako boste prejeli zdravilo Ronapreve
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ronapreve
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ronapreve in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Ronapreve

Zdravilo Ronapreve sestavljata učinkovini kasirivimab in imdevimab. Kasirivimab in imdevimab sta vrsti beljakovin, ki jih imenujemo monoklonska protitelesa.

Za kaj uporabljamo zdravilo Ronapreve

Zdravilo Ronapreve uporabljamo za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg, z boleznijo COVID-19, ki za zdravljenje bolezni COVID-19 ne potrebujejo dodatka kisika in imajo po oceni zdravnika povečano tveganje za hudo obliko bolezni.

Zdravilo Ronapreve uporabljamo za zdravljenje bolezni COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg, ki za zdravljenje bolezni COVID-19 potrebujejo dodatek kisika in imajo negativen izvid testa na protitelesa (beljakovine v obrambnem sistemu telesa) proti bolezni COVID-19.

Zdravilo Ronapreve uporabljamo za preprečevanje bolezni COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg.

Kako deluje zdravilo Ronapreve

Zdravilo Ronapreve se veže na beljakovino na površini koronavirusa, imenovano beljakovina bodice. To virusu prepreči, da bi vstopil v celice in se med njimi razširil.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Ronapreve

Zdravila Ronapreve ne smete prejeti

- če ste alergični na kasirivimab, imdevimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če to velja za vas, se čim prej posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

- To zdravilo lahko povzroči alergijske reakcije in reakcije po infundiranju ali injiciranju. Znaki teh reakcij so navedeni v poglavju 4. Takoj obvestite zdravnika, če se pri vas pojavi kateri od teh znakov ali simptomov.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 12 let, ali mladostnikom, ki tehtajo manj kot 40 kg.

Druga zdravila in zdravilo Ronapreve

Predn boste prejeli zdravilo Ronapreve, zdravniku ali medicinski sestri, ki vam daje zdravilo, povejte za vsa zdravila, ki jih jemljete ali ste jih nedavno jemali.

Potem, ko ste prejeli zdravilo Ronapreve:

- morate zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu povedati, da ste prejeli to zdravilo za zdravljenje ali preprečevanje bolezni COVID-19,
- morate zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu povedati, da ste prejeli to zdravilo, če boste prejeli cepivo proti COVID-19.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, morate to povedati zdravniku ali medicinski sestri.

- Ni namreč dovolj informacij, da bi bili prepričani o varnosti uporabe tega zdravila med nosečnostjo.
- To zdravilo se uporabi le, če možne koristi zdravljenja odtehtajo možna tveganja za mater in nerojenega otroka.

Če dojite, morate to povedati zdravniku ali medicinski sestri.

- Ni še namreč znano, ali to zdravilo ali pa virus, ki povzroča bolezen COVID-19, pri človeku prehaja v materino mleko oziroma kakšen bi lahko bil vpliv na otroka ali na nastajanje mleka.
- Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali naj nadaljujete dojenje ali pa naj začnete zdravljenje s tem zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil.

3. Kako boste prejeli zdravilo Ronapreve

Koliko zdravila boste prejeli?

Priporočeni odmerek za zdravljenje bolezni COVID-19 je odvisen od tega, kako huda je vaša bolezen.

Priporočeni odmerek za zdravljenje bolezni COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, ki tehtajo vsaj 40 kg, ki ne potrebujejo zdravljenja s kisikom, je 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba.

Priporočeni odmerek za zdravljenje bolezni COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg, ki potrebujejo zdravljenje s kisikom, je 4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba.

Priporočeni odmerek za preprečevanje bolezni COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg, je 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba.

Priporočeni odmerek za stalno preprečevanje bolezni COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, ki tehtajo vsaj 40 kg, je 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba kot začetni odmerek; nadaljnji odmerki so 300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba vsake štiri tedne.

Kako se daje to zdravilo?

Kasirivimab in imdevimab se lahko dajeta skupaj kot enkratna infuzija (kapljanje) v veno v trajanju od 20 do 60 minut. Bolnikom, ki ne potrebujejo zdravljenja s kisikom, je mogoče to zdravilo dati tudi v dveh podkožnih injekcijah (tako eno za drugo na različnih mestih telesa), če bi dajanje infuzije pomenilo zakasnitev zdravljenja. Zdravnik ali medicinska sestra bosta presodila, koliko časa po dajanju zdravila potrebujete spremljanje. To je potrebno za primer, da bi se pri vas pojavili neželeni učinki.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Med uporabo zdravila Ronapreve so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Reakcije po infundiranju

Takoj obvestite zdravnika, če se vam med infundiranjem ali po infundiranju zdravila pojavi kateri od teh znakov alergijske reakcije ali spodaj naštetih reakcij. Infundiranje bo morda treba upočasniti, prekiniti ali končati, za zdravljenje simptomov pa boste morda potrebovali druga zdravila. Med znaki ali simptomi alergijskih reakcij ali z infundiranjem povezanih reakcij so lahko:

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- siljenje na bruhanje (navzea)
- mrzlica
- omotica
- zardevanje
- srbenje
- nenormalno hitro dihanje
- izpuščaj

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- huda alergijska reakcija (anafilaksija)
- alergijske reakcije
- srbeč izpuščaj

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali (pogostnost ni znana):

- omedlevica, ki jo lahko spremlja mišični krč ali trzanje

Reakcije po subkutanem (podkožnem) injiciranju

Takoj obvestite zdravnika, če se po injiciranju pojavi kateri od teh znakov reakcije.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- pordelost, podplutba, oteklina, bolečina ali srbeč izpuščaj na mestu injiciranja

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- omotica
- otekle bezgavke v bližini mesta injiciranja

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- srbenje

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali (pogostnost ni znana):

- omedlevica, ki jo lahko spremlja mišični krč ali trzanje

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ronapreve

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo Ronapreve bo shranjevalo zdravstveno osebje v bolnišnici ali ambulanti v naslednjih pogojih:

- **Pred uporabo** shranjujte neodprto koncentrirano raztopino zdravila Ronapreve v hladilniku do dneva, ko jo potrebujete. Preden koncentrirano raztopino razredčite, jo pustite, da se ogreje na sobno temperaturo.
- **Ko je** zdravilo Ronapreve **razredčeno**, ga je treba uporabiti takoj. Če je treba, je mogoče vrečke z razredčeno raztopino shranjevati na temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 72 ur oziroma na sobni temperaturi do 25 °C največ 20 ur. Če je raztopina za infundiranje shranjena v hladilniku, jo pred uporabo pustite približno 30 minut, da se ogreje na sobno temperaturo.
- Pripravljene injekcijske brizge je treba uporabiti takoj. Če je treba, so lahko pripravljene brizge shranjene na temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 72 ur oziroma na sobni temperaturi do 25 °C največ 24 ur. Če so brizge shranjene v hladilniku, jih pred uporabo pustite približno 10 do 15 minut, da se ogrejejo na sobno temperaturo.

Tega zdravila ne uporabite, če v njem opazite delce ali če je obarvano.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ronapreve

- Učinkovini sta kasirivimab in imdevimab. Vsaka 6-ml enodmerna viala vsebuje 300 mg kasirivimaba ali 300 mg imdevimaba.
- Pomožne snovi so L-histidin, L-histidin monoklorid monohidrat, polisorbit 80, saharoza in voda za injekcije.

Izgled zdravila Ronapreve in vsebina pakiranja

Zdravilo Ronapreve je raztopina za injiciranje/infundiranje. Raztopina je bistre do rahlo opalescentne, brezbarvne do blede rumene barve in je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 2 viali v enem pakiranju, po eno vialo za vsako učinkovino.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju. Za nadaljnje informacije, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Navodila za zdravstvene delavce

Ronapreve 300 mg + 300 mg raztopina za injiciranje/infundiranje

Kasirivimab in imdevimab je treba dati hkrati z intravensko infuzijo (po razredčenju) ali zaporedno s subkutanim injiciranjem.

Kasirivimab:

Ena enoodmerna viala vsebuje 300 mg kasirivimaba v 2,5 ml (120 mg/ml) bistre do rahlo opalescentne, brezbarvne do blede rumene raztopine.

Imdevimab:

Ena enoodmerna viala vsebuje 300 mg imdevimaba v 2,5 ml (120 mg/ml) bistre do rahlo opalescentne, brezbarvne do blede rumene raztopine.

Povzetek o zdravljenju in preprečevanju

Zdravilo Ronapreve je indicirano za:

- zdravljenje bolezn COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg, ki ne potrebujejo dodatka kisika in imajo večje tveganje za napredovanje bolezn COVID-19 v hudo obliko;
- zdravljenje bolezn COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg, ki prejemajo dodatek kisika in imajo negativen izvid testa na protitelesa SARS-CoV-2;
- preprečevanje bolezn COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg.

Odvisno od klinične indikacije je priporočeni odmerek naslednji:

- 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba ali
- 4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba ali
- 300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba.

Priprava zdravila za intravensko infundiranje

Koncentrirano raztopino zdravila Ronapreve je treba razredčiti z raztopino natrijevega klorida koncentracije 9 mg/ml (0,9 %) ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze za injiciranje v aseptičnih pogojih. Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

1. Vzemite viale kasirivimaba in imdevimaba iz hladilnika in jih pred pripravo približno 20 minut pustite, da se ogrejejo na sobno temperaturo. Ne izpostavljajte jih neposredni vročini. Vial ne stresajte.
2. Viale kasirivimaba in imdevimaba pred dajanjem preglejte in se prepričajte, da raztopina v njih ne vsebuje delcev in ni spremenjene barve. Če opazite eno ali drugo, morate vialo zavreči in uporabiti novo.
 - Raztopina v vialah mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena.
3. Vzemite napolnjeno intravensko infuzijsko vrečko (iz polivinilklorida [PVC] ali poliolefina [PO]), ki vsebuje 50 ml, 100 ml, 150 ml ali 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze za injiciranje.

4. Z uporabo sterilne injekcijske brizge in igle iz vsake vial potegnite ustrezen volumen kasirivimaba in imdevimaba in ga injicirajte v napolnjeno infuzijsko vrečko, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze za injiciranje (glejte preglednici 1 in 2).
5. Infuzijsko vrečko previdno obrnite, da jo boste premešali. Ne stresajte.
6. To zdravilo je brez konzervansov, zato je treba razredčeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj.
 - Če takojšnja uporaba ni mogoča, razredčeno raztopino kasirivimaba in imdevimaba za infundiranje shranite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 72 ur ali na sobni temperaturi do 25 °C največ 20 ur. Če je raztopina za infundiranje shranjena v hladilniku, jo pred uporabo pustite približno 30 minut, da se ogreje na sobno temperaturo.

Preglednica 1: Priporočena navodila za redčenje in intravensko infundiranje za 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba ali 300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba

Indikacija	Velikost napolnjene infuzijske vrečke z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze	Odmerek zdravila Ronapreve	Skupen volumen za 1 odmerek	Volumen, ki ga je treba izvleči iz posamezne vial in injicirati v eno 50- do 250-ml napolnjeno infuzijsko vrečko z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze, namenjeno sočasemu dajanju	Minimalen čas infundiranja
Zdravljenje, (bolnikov, ki ne prejemajo dodatka kisika), profilaksa po izpostavljenosti (enkratni odmerek), profilaksa pred izpostavljenostjo (začetni odmerek)	50 ml 100 ml 150 ml	600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba	10 ml	2,5 ml iz dveh 300-mg enoodmernih vial kasirivimaba 2,5 ml iz dveh 300-mg enoodmernih vial imdevimaba	20 minut
	250 ml				30 minut
Profilaksa pred izpostavljenostjo (ponovni odmerek)	50 ml 100 ml 150 ml	300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml iz ene 300-mg enoodmerne vial kasirivimaba 2,5 ml iz ene 300-mg enoodmerne vial imdevimaba	20 minut
	250 ml				30 minut

Preglednica 2: Priporočena navodila za redčenje in intravensko infundiranje za 4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba

Indikacija	Velikost napolnjene infuzijske vrečke z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze	Odmerek zdravila Ronapreve	Celoten volumen za 1 odmerek	Volumen, ki ga je treba izvleči iz posamezne vial in injicirati v eno 50- do 250-ml napolnjeno infuzijsko vrečko z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze, namenjeno sočasnemu dajanju	Minimalen čas infundiranja
Zdravljenje (bolnikov, ki prejemajo dodatek kisika)	250 ml*	4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba	66,6 ml	Skupno 33,3 ml kasirivimaba iz 300-mg enoodmernih vial Skupno 33,3 ml imdevimaba iz 300-mg enoodmernih vial	60 minut

* Pred dodajanjem kasirivimaba in imdevimaba izvlecite in zavržite 66,6 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze iz infuzijske vrečke.

Dajanje zdravila z intravensko infuzijo

Zdravilo Ronapreve mora pripraviti zdravstveni delavec; postopek mora biti opravljen aseptično.

- Pripravite priporočene materiale za infundiranje:
 - infuzijski komplet iz polivinilklorida (PVC), s polietilenom (PE) prevlečenega PVC ali poliuretana (PU),
 - intralinijski ali dodatni 0,2- do 0,5-mikronski polietersulfonski, polisulfonski ali poliamidni filter za intravensko aplikacijo.
- Namestite infuzijski komplet na intravensko vrečko.
- Infuzijski komplet pripravite za infundiranje.
- Vso infuzijsko raztopino v vrečki dajte s črpalko ali težnostjo po intravenski liniji, opremljeni s sterilnim intralinijskim ali dodatnim 0,2- do 0,5-mikronskim polietersulfonskim, polisulfonskim ali poliamidnim filtrom za intravensko aplikacijo.
- Infuzijo je treba dati v 20-60 minutah. Če se bolniku pojavijo znaki z infundiranjem povezanih dogodkov ali drugih neželenih učinkov, je treba infundiranje upočasniti, prekiniti ali z njim prenehati.
- Pripravljene raztopine za infundiranje ne smete dajati sočasno z nobenim drugim zdravilom. Kompatibilnost injekcij kasirivimaba in imdevimaba z intravenskimi raztopinami in zdravili, razen 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze za injiciranje, ni znana.
- Ko je infundiranje končano, sistem splaknite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze za injiciranje, da boste zagotovili aplikacijo potrebnega odmerka.

Priprava za subkutano injiciranje

Vialo/viale kasirivimaba in imdevimaba vzemite iz hladilnika in jo/jih pred pripravo približno 20 minut pustite, da se ogreje(jo) na sobno temperaturo. Ne izpostavljajte neposredni vročini. Vial ne stresajte.

Vialo/viale kasirivimaba in imdevimaba pred uporabo preglejte in se prepričajte, da v njej/njih ni delcev in da vsebina ni spremenjena barve. Če opazite eno ali drugo, morate vialo zavreči in jo nadomestiti z novo. Raztopina v vialah mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena.

1. Zdravilo Ronapreve je treba pripraviti z ustreznim številom injekcijskih brizg (glejte preglednico 3). Pripravite 3-ml ali 5-ml polipropilenske brizge z nastavkom luer in iglami 21G za prenos.
2. Z uporabo sterilne brizge in igle iz vsake od vial izvlecite v vsako od brizg ustrezno količino kasirivimaba in imdevimaba (glejte preglednico 3), tako da imate skupaj 4 brizge za celotni kombinirani odmerek 1200 mg oziroma skupaj 2 brizgi za celotni kombinirani odmerek 600 mg. Morebitno preostalo zdravilo shranite po navodilih.
3. Iglo 21G, uporabljeno za prenos, zamenjajte z iglo 25G ali 27G za subkutano injiciranje.
4. To zdravilo je brez konzervansov, zato je treba pripravljene brizge uporabiti takoj. Če takojšnja uporaba ni mogoča, pripravljene brizge kasirivimaba in imdevimaba shranite na temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 72 ur oziroma na sobni temperaturi do 25 °C največ 24 ur. Če so brizge shranjene v hladilniku, jih pred uporabo pustite približno 10 do 15 minut, da se ogrejejo na sobno temperaturo.

Preglednica 3: Priprava 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba ali 300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba za subkutano injiciranje

Indikacija	Odmerek zdravila Ronapreve	Skupen volumen za 1 odmerek	Volumen, ki ga je treba izvleči iz posamezne viala za pripravo 4 injekcijskih brizg
Zdravljenje (bolnikov, ki ne prejemajo dodatka kisika), profilaksa po izpostavljenosti (enkratni odmerek), profilaksa pred izpostavljenostjo (začetni odmerek)	600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba	10 ml	2,5 ml iz dveh 300-mg enoodmernih vial kasirivimaba 2,5 ml iz dveh 300-mg enoodmernih vial imdevimaba
Indikacija	Odmerek zdravila Ronapreve	Skupen volumen za 1 odmerek	Volumen, ki ga je treba izvleči iz posamezne viala za pripravo 2 injekcijskih brizg
Profilaksa pred izpostavljenostjo (ponovni odmerek)	300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml iz ene 300-mg enoodmerne viala kasirivimaba 2,5 ml iz ene 300-mg enoodmerne viala imdevimaba

Subkutano injiciranje zdravila

- Za aplikacijo 1200-mg odmerka zdravila Ronapreve (600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba) vzemite 4 brizge (glejte preglednico 3) in jih pripravite za subkutano injiciranje.
- Za aplikacijo 600-mg odmerka zdravila Ronapreve (300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba) vzemite 2 brizgi (glejte preglednico 3) in ju pripravite za subkutano injiciranje.
- Zaradi volumna dajte subkutane injekcije kasirivimaba in imdevimaba zapored in na različne dele telesa (zgornji del stegen, zunanji del nadlakti ali trebuh; izogibajte se predelu 5 cm okoli popka in predelu okrog pasu).

Nadzor in poročanje neželenih učinkov

- Bolnika med in po infundiranju nadzorujte glede neželenih učinkov v skladu z običajno zdravniško prakso. Če se bolniku pojavijo znaki z infundiranjem povezanih dogodkov ali drugi neželeni učinki, lahko potrebna upočasnitev ali prekinitve infundiranja. Če se bolniku pojavijo znaki ali simptomi klinično pomembne preobčutljivostne reakcije ali anafilaksije, dajanje zdravila takoj prekinite ter uvedite ustrezna zdravila in/ali podporno oskrbo.
- O neželenih učinkih poročajte na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

Shranjevanje

- **Pred uporabo** shranjujte vialo kasirivimaba in imdevimaba v hladilniku (na temperaturi od 2 °C do 8 °C) do tedaj, ko jih boste potrebovali. Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vialah/škatlah poleg oznake EXP.
- Koncentrata kasirivimaba in imdevimaba sta bistri do rahlo opalescentni, brezbarvni do blede rumeni raztopini.
- **Pred razredčenjem** vialo kasirivimaba in imdevimaba pustite, da se ogrejejo na sobno temperaturo (do 25 °C).
- **Po prvem prebadanju 6-ml vialo:** zdravilo je treba uporabiti takoj, preostanek zdravila je treba zavreči.
- **Ko je zdravilo Ronapreve razredčeno,** ga je treba uporabiti takoj. Če je treba, je mogoče vrečke z razredčeno raztopino shranjevati na sobni temperaturi (do 25 °C) največ 20 ur oziroma na temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 72 ur. Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je priprava opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Navodilo za uporabo

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje kasirivimab in imdevimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ronapreve in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Ronapreve
3. Kako boste prejeli zdravilo Ronapreve
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ronapreve
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ronapreve in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Ronapreve

Zdravilo Ronapreve sestavljata učinkovini kasirivimab in imdevimab. Kasirivimab in imdevimab sta vrsti beljakovin, ki jih imenujemo monoklonska protitelesa.

Za kaj uporabljamo zdravilo Ronapreve

Zdravilo Ronapreve uporabljamo za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg, z boleznijo COVID-19, ki za zdravljenje bolezni COVID-19 ne potrebujejo dodatka kisika in imajo po oceni zdravnika povečano tveganje za hudo obliko bolezni.

Zdravilo Ronapreve uporabljamo za zdravljenje bolezni COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg, ki za zdravljenje bolezni COVID-19 potrebujejo dodatek kisika in imajo negativen izvid testa na protitelesa (beljakovine v obrambnem sistemu telesa) proti bolezni COVID-19.

Zdravilo Ronapreve uporabljamo za preprečevanje bolezni COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg.

Kako deluje zdravilo Ronapreve

Zdravilo Ronapreve se veže na beljakovino na površini koronavirusa, imenovano beljakovina bodice. To virusu prepreči, da bi vstopil v celice in se med njimi razširil.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Ronapreve

Zdravila Ronapreve ne smete prejeti

- če ste alergični na kasirivimab, imdevimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če to velja za vas, se čim prej posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

- To zdravilo lahko povzroči alergijske reakcije in reakcije po infundiranju ali injiciranju. Znaki teh reakcij so navedeni v poglavju 4. Takoj obvestite zdravnika, če se pri vas pojavi kateri od teh znakov ali simptomov.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 12 let, ali mladostnikom, ki tehtajo manj kot 40 kg.

Druga zdravila in zdravilo Ronapreve

Predn boste prejeli zdravilo Ronapreve, zdravniku ali medicinski sestri, ki vam daje zdravilo, povejte za vsa zdravila, ki jih jemljete ali ste jih nedavno jemali.

Potem, ko ste prejeli zdravilo Ronapreve:

- morate zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu povedati, da ste prejeli to zdravilo za zdravljenje ali preprečevanje bolezni COVID-19,
- morate zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu povedati, da ste prejeli to zdravilo, če boste prejeli cepivo proti COVID-19.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, morate to povedati zdravniku ali medicinski sestri.

- Ni namreč dovolj informacij, da bi bili prepričani o varnosti uporabe tega zdravila med nosečnostjo.
- To zdravilo se uporabi le, če možne koristi zdravljenja odtehtajo možna tveganja za mater in nerojenega otroka.

Če dojite, morate to povedati zdravniku ali medicinski sestri.

- Ni še namreč znano, ali to zdravilo ali pa virus, ki povzroča bolezen COVID-19, pri človeku prehaja v materino mleko oziroma kakšen bi lahko bil vpliv na otroka ali na nastajanje mleka.
- Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali naj nadaljujete dojenje ali pa naj začnete zdravljenje s tem zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil.

3. Kako boste prejeli zdravilo Ronapreve

Koliko zdravila boste prejeli?

Priporočeni odmerek za zdravljenje bolezni COVID-19 je odvisen od tega, kako huda je vaša bolezen.

Priporočeni odmerek za zdravljenje bolezni COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, ki tehtajo vsaj 40 kg, ki ne potrebujejo zdravljenja s kisikom, je 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba.

Priporočeni odmerek za zdravljenje bolezni COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg, ki potrebujejo zdravljenje s kisikom, je 4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba.

Priporočeni odmerek za preprečevanje bolezni COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg, je 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba.

Priporočeni odmerek za stalno preprečevanje bolezni COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, ki tehtajo vsaj 40 kg, je 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba kot začetni odmerek; nadaljnji odmerki so 300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba vsake štiri tedne.

Kako se daje to zdravilo?

Kasirivimab in imdevimab se lahko dajeta skupaj kot enkratna infuzija (kapljanje) v veno v trajanju od 20 do 60 minut. Bolnikom, ki ne potrebujejo zdravljenja s kisikom in imajo povečano tveganje za hudo obliko bolezni, je mogoče to zdravilo dati tudi v dveh podkožnih injekcijah (takoj eno za drugo na različnih mestih telesa), če bi dajanje infuzije pomenilo zakasnitev zdravljenja. Zdravnik ali medicinska sestra bosta presodila, koliko časa po dajanju zdravila potrebujete spremljanje. To je potrebno za primer, da bi se pri vas pojavili neželeni učinki.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Med uporabo zdravila Ronapreve so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Reakcije po infundiranju

Takoj obvestite zdravnika, če se vam med infundiranjem ali po infundiranju zdravila pojavi kateri od teh znakov alergijske reakcije ali spodaj naštetih reakcij. Infundiranje bo morda treba upočasniti, prekiniti ali končati, za zdravljenje simptomov pa boste morda potrebovali druga zdravila. Med znaki ali simptomi alergijskih reakcij ali z infundiranjem povezanih reakcij so lahko:

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- siljenje na bruhanje (navzea)
- mrzlica
- omotica
- zardevanje
- srbenje
- nenormalno hitro dihanje
- izpuščaj

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- huda alergijska reakcija (anafilaksija)
- alergijske reakcije
- srbeč izpuščaj

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali (pogostnost ni znana):

- omedlevica, ki jo lahko spremlja mišični krč ali trzanje

Reakcije po subkutanem (podkožnem) injiciranju

Takoj obvestite zdravnika, če se po injiciranju pojavi kateri od teh znakov reakcije.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- pordelost, podplutba, oteklina, bolečina ali srbeč izpuščaj na mestu injiciranja

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- omotica
- otekle bezgavke v bližini mesta injiciranja

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- srbenje

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali (pogostnost ni znana):

- omedlevica, ki jo lahko spremlja mišični krč ali trzanje

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ronapreve

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo Ronapreve bo shranjevalo zdravstveno osebje v bolnišnici ali ambulanti v naslednjih pogojih:

- **Pred uporabo** shranjujte neodprto koncentrirano raztopino zdravila Ronapreve v hladilniku do dneva, ko jo potrebujete. Preden koncentrirano raztopino razredčite, jo pustite, da se ogreje na sobno temperaturo.
- **Ko je** zdravilo Ronapreve **razredčeno**, ga je treba uporabiti takoj. Če je treba, je mogoče vrečke z razredčeno raztopino shranjevati na temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 72 ur oziroma na sobni temperaturi do 25 °C največ 20 ur. Če je raztopina za infundiranje shranjena v hladilniku, jo pred uporabo pustite približno 30 minut, da se ogreje na sobno temperaturo.
- Pripravljene injekcijske brizge je treba uporabiti takoj. Če je treba, so lahko pripravljene brizge shranjene na temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 72 ur oziroma na sobni temperaturi do 25 °C največ 24 ur. Če so brizge shranjene v hladilniku, jih pred uporabo pustite približno 10 do 15 minut, da se ogrejejo na sobno temperaturo.

Tega zdravila ne uporabite, če v njem opazite delce ali če je obarvano.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ronapreve

- Učinkovini sta kasirivimab in imdevimab. Vsaka 20-ml večodmerna viala vsebuje 1332 mg kasirivimaba ali 1332 mg imdevimaba.

- Pomožne snovi so L-histidin, L-histidin monoklorid monohidrat, polisorbit 80, saharoza in voda za injekcije.

Izgled zdravila Ronapreve in vsebina pakiranja

Zdravilo Ronapreve je raztopina za injiciranje/infundiranje. Raztopina je bistre do rahlo opalescentne, brezbarvne do blede rumene barve in je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 2 viali v enem pakiranju, po eno vialo za vsako učinkovino.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Navodilo je bilo nazadnje revidirano.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju. Za nadaljnje informacije, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Navodila za zdravstvene delavce

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

Kasirivimab in imdevimab je treba dati hkrati z intravensko infuzijo (po razredčenju) ali zaporedno s subkutanim injiciranjem.

Kasirivimab:

Ena večodmerna viala vsebuje 1332 mg kasirivimaba v 11,1 ml (120 mg/ml) bistre do rahlo opalescentne, brezbarvne do blede rumene raztopine.

Imdevimab:

Ena večodmerna viala vsebuje 1332 mg imdevimaba v 11,1 ml (120 mg/ml) bistre do rahlo opalescentne, brezbarvne do blede rumene raztopine.

Povzetek o zdravljenju in preprečevanju

Zdravilo Ronapreve je indicirano za:

- zdravljenje bolezn COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg, ki ne potrebujejo dodatka kisika in imajo večje tveganje za napredovanje bolezn COVID-19 v hudo obliko;
- zdravljenje bolezn COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg, ki prejemajo dodatek kisika in imajo negativen izvid testa na protitelesa SARS-CoV-2;
- preprečevanje bolezn COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg.

Odvisno od klinične indikacije je priporočeni odmerek naslednji:

- 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba ali
- 4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba ali
- 300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba.

Priprava zdravila za intravensko infundiranje

Koncentrirano raztopino zdravila Ronapreve je treba razredčiti z raztopino natrijevega klorida koncentracije 9 mg/ml (0,9 %) ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze za injiciranje v aseptičnih pogojih. Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

1. Vzemite viale kasirivimaba in imdevimaba iz hladilnika in jih pred pripravo približno 20 minut pustite, da se ogrejejo na sobno temperaturo. Ne izpostavljajte jih neposredni vročini. Vial ne stresajte.
2. Viale kasirivimaba in imdevimaba pred dajanjem preglejte in se prepričajte, da raztopina v njih ne vsebuje delcev in ni spremenjene barve. Če opazite eno ali drugo, morate vialo zavreči in uporabiti novo.
 - Raztopina v vialah mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena.
3. Vzemite napolnjeno intravensko infuzijsko vrečko (iz polivinilklorida [PVC] ali polietilena [PO]), ki vsebuje 50 ml, 100 ml, 150 ml ali 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze za injiciranje.
4. Z uporabo sterilne injekcijske brizge in igle iz vsake viale potegnite ustrezen volumen kasirivimaba in imdevimaba in ga injicirajte v napolnjeno infuzijsko vrečko, ki vsebuje 9 mg/ml

(0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze za injiciranje (glejte preglednici 1 in 2).

5. Infuzijsko vrečko previdno obrnite, da jo boste premešali. Ne stresajte.
6. To zdravilo je brez konzervansov, zato je treba razredčeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj.
 - Če takojšnja uporaba ni mogoča, razredčeno raztopino kasirivimaba in imdevimaba za infundiranje shranite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 72 ur ali na sobni temperaturi do 25 °C največ 20 ur. Če je raztopina za infundiranje shranjena v hladilniku, jo pred uporabo pustite približno 30 minut, da se ogreje na sobno temperaturo.

Preglednica 1: Priporočena navodila za redčenje in intravensko infundiranje za 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba ali 300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba

Indikacija	Velikost napolnjene infuzijske vrečke z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze	Odmerek zdravila Ronapreve	Skupen volumen za 1 odmerek	Volumen, ki ga je treba izvleči iz posamezne vial in injicirati v eno 50- do 250-ml napolnjeno infuzijsko vrečko z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze, namenjeno sočasnemu dajanju	Minimalen čas infundiranja
Zdravljenje (bolnikov, ki ne prejemajo dodatka kisika), profilaksa po izpostavljenosti (enkratni odmerek), profilaksa pred izpostavljenostjo (začetni odmerek)	50 ml 100 ml 150 ml	600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba	10 ml	5 ml iz ene 1332-mg večodmerne vial kasirivimaba 5 ml iz ene 1332-mg večodmerne vial imdevimaba	20 minut
	250 ml				30 minut
Profilaksa pred izpostavljenostjo (ponovni odmerek)	50 ml 100 ml 150 ml	300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml iz ene 1332-mg večodmerne vial kasirivimaba 2,5 ml iz ene 1332-mg večodmerne vial imdevimaba	20 minut
	250 ml				30 minut

Preglednica 2: Priporočena navodila za redčenje in intravensko infundiranje za 4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba

Indikacija	Velikost napolnjene infuzijske vrečke z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze	Odmerek zdravila Ronapreve	Celoten volumen za 1 odmerek	Volumen, ki ga je treba izvleči iz posamezne vial in injicirati v eno 50- do 250-ml napolnjeno infuzijsko vrečko z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze, namenjeno sočasnemu dajanju	Minimalen čas infundiranja
Zdravljenje (bolnikov, ki prejemajo dodatek kisika)	250 ml*	4000 mg kasirivimaba in 4000 mg imdevimaba	66,6 ml	11,1 ml iz treh 1332-mg večodmernih vial kasirivimaba 11,1 ml iz treh 1332-mg večodmernih vial imdevimaba	60 minut

* Pred dodajanjem kasirivimaba in imdevimaba izvlecite in zavržite 66,6 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze iz infuzijske vrečke.

Dajanje zdravila z intravensko infuzijo

Zdravilo Ronapreve mora pripraviti zdravstveni delavec; postopek mora biti opravljen aseptično.

- Pripravite priporočene materiale za infundiranje:
 - infuzijski komplet iz polivinilklorida (PVC), s polietilenom (PE) prevlečenega PVC ali poliuretana (PU),
 - intralinijski ali dodatni 0,2- do 0,5-mikronski polietersulfonski, polisulfonski ali poliamidni filter za intravensko aplikacijo.
- Namestite infuzijski komplet na intravensko vrečko.
- Infuzijski komplet pripravite za infundiranje.
- Vso infuzijsko raztopino v vrečki dajte s črpalko ali težnostjo po intravenski liniji, opremljeni s sterilnim intralinijskim ali dodatnim 0,2- do 0,5-mikronskim polietersulfonskim, polisulfonskim ali poliamidnim filtrom za intravensko aplikacijo.
- Infuzijo je treba dati v 20-60 minutah. Če se bolniku pojavijo znaki z infundiranjem povezanih dogodkov ali drugih neželenih učinkov, je treba infundiranje upočasniti, prekiniti ali z njim prenehati.
- Pripravljene raztopine za infundiranje ne smete dajati sočasno z nobenim drugim zdravilom. Kompatibilnost injekcij kasirivimaba in imdevimaba z intravenskimi raztopinami in zdravili, razen 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze za injiciranje, ni znana.
- Ko je infundiranje končano, sistem splaknite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze za injiciranje, da boste zagotovili aplikacijo potrebnega odmerka.

Priprava za subkutano injiciranje

Vialo/viale kasirivimaba in imdevimaba vzemite iz hladilnika in jo/jih pred pripravo približno 20 minut pustite, da se ogreje(jo) na sobno temperaturo. Ne izpostavljajte neposredni vročini. Vial ne stresajte.

Vialo/viale kasirivimaba in imdevimaba pred uporabo preglejte in se prepričajte, da v njej/njih ni delcev in da vsebina ni spremenjena barve. Če opazite eno ali drugo, morate vialo zavreči in jo

nadomestiti z novo. Raztopina v vialah mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do bledo rumena.

1. Zdravilo Ronapreve je treba pripraviti z ustreznim številom injekcijskih brizg (glejte preglednico 3). Pripravite 3-ml ali 5-ml polipropilenske brizge z nastavkom luer in iglami 21G za prenos.
2. Z uporabo sterilne brizge in igle iz vsake od vial izvlecite v vsako od brizg ustrezno količino kasirivimaba in imdevimaba (glejte preglednico 3), tako da imate skupaj 4 brizge za celotni kombinirani odmerek 1200 mg oziroma skupaj 2 brizgi za celotni kombinirani odmerek 600 mg. Morebitno preostalo zdravilo shranite po navodilih.
3. Iglo 21G, uporabljeno za prenos, zamenjajte z iglo 25G ali 27G za subkutano injiciranje.
4. To zdravilo je brez konzervansov, zato je treba pripravljene brizge uporabiti takoj. Če takojšnja uporaba ni mogoča, pripravljene brizge kasirivimaba in imdevimaba shranite na temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 72 ur oziroma na sobni temperaturi do 25 °C največ 24 ur. Če so brizge shranjene v hladilniku, jih pred uporabo pustite približno 10 do 15 minut, da se ogrejejo na sobno temperaturo.

Preglednica 3: Priprava 600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba ali 300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba za subkutano injiciranje

Indikacija	Odmerek zdravila Ronapreve	Skupen volumen za 1 odmerek	Volumen, ki ga je treba izvleči iz posamezne viala za pripravo 4 injekcijskih brizg
Zdravljenje (bolnikov, ki ne prejema dodatka kisika), profilaksa po izpostavljenosti (enkratni odmerek), profilaksa pred izpostavljenostjo (začetni odmerek)	600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba	10 ml	2,5 ml (2x) iz ene 1332-mg večodmerne viala kasirivimaba 2,5 ml (2x) iz ene 1332-mg večodmerne viala imdevimaba
Indikacija	Odmerek zdravila Ronapreve	Skupen volumen za 1 odmerek	Volumen, ki ga je treba izvleči iz posamezne viala za pripravo 2 injekcijskih brizg
Profilaksa pred izpostavljenostjo (ponovni odmerek)	300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml iz ene 1332-mg večodmerne viala kasirivimaba 2,5 ml iz ene 1332-mg večodmerne viala imdevimaba

Subkutano injiciranje zdravila

- Za aplikacijo 1200-mg odmerka zdravila Ronapreve (600 mg kasirivimaba in 600 mg imdevimaba) vzemite 4 brizge (glejte preglednico 3) in jih pripravite za subkutano injiciranje.
- Za aplikacijo 600-mg odmerka zdravila Ronapreve (300 mg kasirivimaba in 300 mg imdevimaba) vzemite 2 brizgi (glejte preglednico 3) in ju pripravite za subkutano injiciranje.
- Zaradi volumna dajte subkutane injekcije kasirivimaba in imdevimaba zapored in na različne dele telesa (zgornji del stegen, zunanji del nadlakti ali trebuh; izogibajte se predelu 5 cm okoli popka in predelu okrog pasu).

Nadzor in poročanje neželenih učinkov

- Bolnika med in po infundiranju nadzorujte glede neželenih učinkov v skladu z običajno zdravniško prakso. Če se bolniku pojavijo znaki z infundiranjem povezanih dogodkov ali drugi neželeni učinki, lahko potrebna upočasnitev ali prekinitev infundiranja. Če se bolniku pojavijo znaki ali simptomi klinično pomembne preobčutljivostne reakcije ali anafilaksije, dajanje zdravila takoj prekinite ter uvedite ustrezna zdravila in/ali podporno oskrbo.
- O neželenih učinkih poročajte na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

Shranjevanje

- **Pred uporabo** shranjujte vialo kasirivimaba in imdevimaba v hladilniku (na temperaturi od 2 °C do 8 °C) do tedaj, ko jih boste potrebovali. Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vialah/škatlah poleg oznake EXP.
- Koncentrata kasirivimaba in imdevimaba sta bistri do rahlo opalescentni, brezbarvni do blede rumeni raztopini.
- **Pred razredčenjem** vialo kasirivimaba in imdevimaba pustite, da se ogrejejo na sobno temperaturo (do 25 °C).
- **Po prvem prebadanju 20-ml viale:** če zdravilo ni uporabljeno takoj, je viala lahko shranjena na sobni temperaturi do 25 °C 16 ur ali v hladilniku na temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 48 ur. Po teh časih in pogojih je shranjevanje med uporabo odgovornost uporabnika.
- **Ko je zdravilo Ronapreve razredčeno,** ga je treba uporabiti takoj. Če je treba, je mogoče vrečke z razredčeno raztopino shranjevati na sobni temperaturi (do 25 °C) največ 20 ur oziroma na temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 72 ur. Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je priprava opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.