

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ronapreve 300 mg + 300 mg инжекционен/инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Комбинирана опаковка на флакони 300 mg за еднократна употреба

Всеки флакон с казиривимаб съдържа 300 mg казиривимаб (casirivimab) на 2,5 ml (120 mg/ml).
Всеки флакон с имдевимаб съдържа 300 mg имдевимаб (imdevimab) на 2,5 ml (120 mg/ml).

Казиривимаб и имдевимаб са две човешки IgG1 рекомбинантни моноклонални антитела, произведени чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от яйчници на китайски хамстери.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всеки флакон с казиривимаб съдържа 2,5 mg полисорбат 80.
Всеки флакон с имдевимаб съдържа 2,5 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор

Бистър до слабо опалесцентен и безцветен до бледожълт разтвор с рН приблизително 6,0 и осмолалитет в диапазон от 279 до 418 mmol/kg за казиривимаб и от 283 до 425 mmol/kg за имдевимаб.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ronapreve е показан за:

- Лечение на COVID-19 при възрастни, юноши и деца на възраст на и над 2 години, с тегло най-малко 10 kg, които не се нуждаят от допълнителен кислород и които са с повишен риск от прогресия до тежка форма на COVID-19.
- Лечение на COVID-19 при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, с тегло най-малко 40 kg, които получават допълнителен кислород и имат отрицателен резултат след тест за антитела срещу SARS-CoV-2.
- Профилактика на COVID-19 при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, с тегло най-малко 40 kg.

Ronapreve трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки, когато има такива, и въз основа на информация за активността на казиривимаб и имдевимаб срещу понастоящем циркулиращите вирусни варианти (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложението трябва да се извършва при условия, при които е възможно овладяването на тежки реакции на свръхчувствителност като анафилаксия. Пациентите трябва да се наблюдават след приложението в съответствие с местната медицинска практика.

Дозировка

Ronapreve може да се прилага интравенозно или подкожно в зависимост от възрастта и телесното тегло на пациента, както и в зависимост от предназначението (т.е. лечение или профилактика на COVID-19).

Лечение на COVID-19 при възрастни, юноши и деца на възраст на и над 2 години, и с тегло най-малко 10 kg, които не се нуждаят от допълнителен кислород

Препоръките за прилагане са показани в Таблица 1. За тези пациенти лечението с казиривимаб и имдевимаб трябва да започне в рамките на 7 дни от началото на симптомите на COVID-19.

Таблица 1: Препоръки за прилагане на казиривимаб и имдевимаб за лечение на възрастни, юноши и деца на възраст на и над 2 години, които не се нуждаят от допълнителен кислород

Телесно тегло на пациента	Доза антитяло	Обем на разтвора в инфузионния сак, предварително напълнен с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или декстроза 50 mg/ml (5 %)	Обем, който трябва да се изтегли от съответния флакон, за да бъде допълнително разреден преди приложение (вж. точка 6.6)	Общ обем на единична доза	Продължителност на интравенозната инфузия
10 kg до по-малко от 20 kg	155 mg казиривимаб 155 mg имдевимаб.	50 ml, 100 ml, 150 ml	1,3 ml от един флакон с казиривимаб 300 mg 1,3 ml от един флакон с имдевимаб 300 mg	2,6 ml	2 часа
20 kg до по-малко от 40 kg	270 mg казиривимаб 270 mg имдевимаб.	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,3 ml общо казиривимаб от флакони за еднократна употреба 300 mg 2,3 ml общо имдевимаб от флакони за еднократна употреба 300 mg	4,6 ml	2 часа

Най-малко 40 kg	600 mg казиривимаб 600 mg имдевимаб.	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,5 ml от два флакона с казиривимаб 300 mg 2,5 ml от два флакона с имдевимаб 300 mg	10 ml	20 или 30 минути в зависимост от обема на инфузията, вижте точка 6.6
-----------------	---	--	--	-------	--

При деца на възраст от 2 години до 11 години и при всички пациенти с тегло под 40 kg казиривимаб и имдевимаб се прилагат заедно като единична интравенозна инфузия само чрез помпа или гравитационно (вж. Таблица 1).

При възрастни и юноши на възраст на и над 12 години и с тегло най-малко 40 kg казиривимаб и имдевимаб се прилагат като единична интравенозна инфузия или чрез подкожна инжекция (вж. Таблицы 1 и 4). Вижте точка 4.4.

Лечение на COVID-19 при възрастни и юноши с тегло най-малко 40 kg, които се нуждаят от допълнителен кислород

Препоръката за прилагане е 4 000 mg казиривимаб и 4 000 mg имдевимаб, приложени като единична интравенозна инфузия (вж. Таблица 2 в кратката характеристика на продукта (КХП) на Ronapreve).

Таблица 2: Препоръки за прилагане на казиривимаб и имдевимаб за лечение на възрастни и юноши с тегло най-малко 40 kg, които се нуждаят от допълнителен кислород

Показание	Доза антиляло	Обем на разтвора в инфузионния сак, предварително напълнен с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или декстрола 50 mg/ml (5 %)	Обем, който трябва да се изтегли от съответния флакон, за да бъде допълнително разреден преди приложение (вж. точка 6.6)	Общ обем на единична доза	Продължителност на интравенозната инфузия
Лечение (пациенти на допълнителен кислород)	4 000 mg казиривимаб и 4 000 mg имдевимаб	250 ml*	33,3 ml общо казиривимаб от флаконите за еднократна употреба 300 mg 33,3 ml общо имдевимаб от флаконите за еднократна употреба 300 mg <i>Вижете също КХП на Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg инжекционен/инфузионен разтвор</i>	66,6 ml	1 час

*Изтеглете и изхвърлете 66,6 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или декстрола 50 mg/ml (5 %) от инфузионния сак, преди да добавите казиривимаб и имдевимаб.

Профилактика на COVID-19 при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години с тегло най-малко 40 kg.

Постекспозиционна профилактика

Препоръката за прилагане е 600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб, приложени като единична интравенозна инфузия или чрез подкожна инжекция (вж. Таблицы 3 и 4). Казиривимаб с имдевимаб трябва да се приложат възможно най-скоро след контакт със случай на COVID-19.

Преекспозиционна профилактика

Началната доза е 600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб, приложени като единична интравенозна инфузия или чрез подкожна инжекция (вж. Таблицы 3 и 4). Последващите дози 300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб, прилагани като единична интравенозна инфузия или чрез подкожна инжекция, може да се направят на всеки 4 седмици, докато вече не е необходима профилактика. Липсват данни относно многократно прилагане за повече от 24 седмици (6 дози).

Таблица 3: Препоръки за прилагане на казиривимаб и имдевимаб за профилактика при възрастни и юноши с тегло най-малко 40 kg

Показание	Доза анти тяло	Обем на разтвора в инфузионния сак, предварително напълнен с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или декстроза 50 mg/ml (5 %)	Обем, който трябва да се изтегли от съответния флакон, за да бъде допълнително разреден преди приложение (вж. точка 6.6)	Общ обем на единична доза	Продължителност на интравенозната инфузия
Постекспозиционна профилактика (единична доза)	600 mg казиривимаб	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	2,5 ml от два флакона с казиривимаб 300 mg	10 ml	20 или 30 минути (в зависимост от обема на разреждане, вж. точка 6.6)
Преекспозиционна профилактика (начална доза)	600 mg имдевимаб		2,5 ml от два флакона с имдевимаб 300 mg		
Преекспозиционна профилактика (многократно прилагане)	300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	2,5 ml от един флакон с казиривимаб 300 mg 2,5 ml от един флакон с имдевимаб 300 mg	5 ml	20 или 30 минути (в зависимост от обема на разреждане, вж. точка 6.6)

Пропусната доза

В случай на многократно прилагане при преекспозиционна профилактика, ако се пропусне доза Ронапреве, тя трябва да се приложи възможно най-скоро. Поради това графикът на приложение трябва да се коригира, за да се поддържа подходящият интервал между дозите.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на казиривимаб и имдевимаб не са установени при следните групи, тъй като липсват данни:

- деца на възраст < 2 години и с тегло < 10 kg, които не се нуждаят от допълнителен кислород за лечение на COVID-19
- деца на възраст < 12 години и с тегло < 40 kg, които получават допълнителен кислород за лечението на COVID-19
- деца на възраст < 12 години и с тегло < 40 kg за предотвратяване на COVID-19

Начин на приложение

Ронапреве е предназначен само за интравенозно или подкожно приложение. Всеки флакон е за еднократна употреба.

Интравенозна инфузия

За подробни указания относно приготвянето и приложението на този лекарствен продукт вижте точка 6.6.

Инфузията може да се намали, тя може да се прекъсне или преустанови, ако пациентът получи признаци на събития, свързани с инфузията, или други нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Подкожна инжекция

За подробни указания относно приготвянето и приложението на този лекарствен продукт вижте точка 6.6.

Подкожните инжекции с казиривимаб и имдевимаб трябва да се поставят последователно на различни места по тялото (в горната част на бедрата, външната част на мишниците или корема, като се избягва участък от 5 cm около пъпа и талията).

Таблица 4: Приготвяне на 600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб или 300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб за подкожна инжекция

Показание	Доза Ronapreve	Общ обем на 1 доза	Обем, който трябва да се изтегли от всеки съответен флакон, за да се приготвят 4 спринцовки
Лечение (пациенти на възраст на и над 12 години, с тегло най-малко 40 kg, които не се нуждаят от допълнителен кислород), постекспозиционна профилактика (единична доза), преекспозиционна профилактика (начална доза)	600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб	10 ml	2,5 ml от два флакона за еднократна употреба от 300 mg казиривимаб 2,5 ml от два флакона за еднократна употреба от 300 mg имдевимаб
Показание	Доза Ronapreve	Общ обем на 1 доза	Обем, който трябва да се изтегли от всеки съответен флакон, за да се приготвят 2 спринцовки
Преекспозиционна профилактика (многократна доза)	300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб	5 ml	2,5 ml от един флакон за еднократна употреба от 300 mg казиривимаб 2,5 ml от един флакон за еднократна употреба от 300 mg имдевимаб

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Антивирусна резистентност

Казиривимаб и имдевимаб са разработени да бъдат ефективни срещу SARS-CoV-2 преди появата на вариантите Омикрон. Поради намаляването на *in vitro* неутрализиращата активност не се очаква казиривимаб и имдевимаб да осигуряват защита срещу инфекция с вирусни варианти, проявяващи мутации в характеристиките на шиповия протеин на омикронови варианти (вж. точка 5.1).

При вземане на решение за използване на Ronapreve за лечение или профилактика трябва да се вземат предвид известните характеристики на циркулиращите SARS-CoV-2 вируси, включително регионалните или географските разлики и наличната информация за чувствителността към Ronapreve. Вижте точка 5.1.

Пациентите, които поучават Ronapreve за профилактика, трябва да бъдат информирани за възможна поява на пробивни инфекции. При поява на признаци или симптоми на COVID-19 (най-честите симптоми включват треска, студени тръпки, възпалено гърло, кашлица, умора и новопоявила се загуба на вкус или мирис; най-сериозните симптоми включват затруднено дишане или задух, загуба на говор или подвижност, или обърканост и болки в гърдите), съветвайте лицата незабавно да потърсят медицинска помощ.

Подкожно приложение за лечение на COVID-19

Клиничната ефикасност на Ronapreve, когато се прилага подкожно за лечение на COVID-19, не е оценявана в клиничните изпитвания (вж. точка 5.1). Фармакокинетичните данни за казирививамаб и имдевимаб през първите 48 часа след подкожно приложение на 600 mg от всяко моноклонално антитяло показват по-ниски експозиции в серума в сравнение с тези при интравенозното приложение на същата доза. Не е известно дали разликите в началната системна експозиция водят до разлики в клиничната ефикасност. Препоръчва се подкожният начин на приложение да се използва само ако не е възможно интравенозно приложение и ако то би довело до забавяне на лечението.

Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия

Съобщава се за реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, при приложение на казирививамаб и имдевимаб (вж. точка 4.8). При възникване на признаци или симптоми на клинично значима реакция на свръхчувствителност или анафилаксия, незабавно преустановете приложението и започнете приложение на подходящи лекарствени средства и/или поддържащи грижи.

Случаи на конвулсивен синкоп са наблюдавани след интравенозно и подкожно приложение (вж. точка 4.8). Конвулсивният синкоп трябва да се разграничава от гърчове и да се лекува според клиничните показания.

Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията (infusion-related reactions, IRR), са наблюдавани при интравенозно приложение на казирививамаб и имдевимаб.

IRR, наблюдавани в клиничните проучвания, са предимно умерени по тежест и обикновено се наблюдават по време на или в рамките на 24 часа от инфузията. Често съобщаваните признаци и симптоми на тези реакции включват гадене, студени тръпки, замаяност (или синкоп), обрив, уртикария, сърбеж, тахипнея и зачервяване на кожата. Реакциите, свързани с инфузията, обаче може да се проявяват с тежки или животозастрашаващи събития и може да включват други признаци и симптоми.

Ако възникне IRR, инфузията може да се прекъсне, да се забави или прекрати.

Полисорбат

Това лекарство съдържа 2,5 mg полисорбат 80 във всеки флакон 300 mg/2,5 ml казирививамаб и 300 mg/2,5 ml имдевимаб, което е еквивалентно на 1 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да се вземат предвид установените алергии на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“. Казирививаб и имдевимаб са моноклонални антитела, които не се екскретират чрез бъбреците и не се метаболизират чрез цитохром P450 изоензимите. Поради това взаимодействия със съпътстващо прилагани лекарствени продукти, които се екскретират чрез бъбреците или са субстрати, индуктори или инхибитори на цитохром P450 изоензимите, са малко вероятни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Съществуват ограничени данни от употребата на казирививаб и имдевимаб при бременни жени. Данните, при бременни жени с експозиция на казирививаб и имдевимаб от клинични проучвания, базирана на регистър кохорта и постмаркетингово наблюдение, включващи общо 364 бременни жени с експозиция, не са показали свързани с употребата на казирививаб и имдевимаб нежелани реакции по отношение на бременността или върху здравето на развиващия се фетус. Проучвания при животни за репродуктивна токсичност не са провеждани. Известно е, че човешките имуноглобулин G1 (IgG1) антитела преминават през плацентата. Не е известно дали потенциалното преминаване на казирививаб и имдевимаб е свързано с някаква полза от лечението или с риск за развиващия се фетус. Тъй като обаче казирививаб и имдевимаб директно таргетират шиповия протеин на SARS-CoV-2 и с оглед на липсата на кръстосана реактивност с репродуктивните или фетални тъкани в проучванията за тъканна кръстосана реактивност, не се очакват отрицателни ефекти върху развиващия се фетус. Ронапреве трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за майката и фетуса, като се вземат предвид всички свързани здравни фактори. Ако някоя жена забременее, докато приема това лекарство, тя трябва да бъде информирана, че потенциалният риск за фетуса е неизвестен.

Кърмене

Не е известно дали казирививаб и имдевимаб се екскретират в кърмата, но е известно, че IgG на майката присъстват в кърмата през първите дни след раждането. Тъй като казирививаб и имдевимаб директно се прицелват в шиповия протеин на SARS-CoV-2 и с оглед на ниската системна абсорбция след перорално приемане на антителата, може да се има предвид приложение на Ронапреве по време на кърмене, когато е клинично показано.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ронапреве не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Като цяло, 8 796 участници (6 373 чрез интравенозно приложение и 2 423 чрез подкожно приложение) са лекувани с казирививаб и имдевимаб в клиничните изпитвания.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са реакции на свръхчувствителност, които включват реакции, свързани с инфузията (IRR), и реакции на мястото на инжектиране (injection site reactions, ISRs).

Резюме на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции в Таблица 5 са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Честотите са определени като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 5: Табличен списък на нежеланите реакции, установени при клиничните изпитвания и в постмаркетингови условия:

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Категория по честота
Интравенозно приложение		
Нарушения на имунната система	Анафилаксия	Редки
	Свърхчувствителност	Редки
Нарушения на нервната система	Замаяност* Конвулсивен синкоп	Нечести С неизвестна честота
Съдови нарушения	Зачервяване на кожата*	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Тахипнея*	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене*	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж*	Нечести
	Обрив*	Нечести
	Уртикария*	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Студени тръпки*	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Реакции, свързани с инфузията	Нечести
Подкожно приложение		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Лимфаденопатия	Нечести
Нарушения на нервната система	Замаяност	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж ¹ *	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инжектиране ¹	Чести

¹ ISRs включват еритем, пруритус, екхимози, едем, болка, чувствителност, уртикария и конвулсивен синкоп

* В някои случаи се съобщават симптоми на IRR и ISRs като отделни НЛР

Педиатрична популация

Интравенозно приложение

В проучването COV-2067 98 юноши на възраст ≥ 12 и < 18 години и 102 деца ≥ 2 и < 12 години получават лечение с казиривилаб и имдевилаб. В проучването RECOVERY 4 юноши на възраст ≥ 12 и < 18 години получават лечение с казиривилаб и имдевилаб. Профилът на безопасност, наблюдаван при тези проучвания, е подобен на този при възрастните пациенти.

Подкожно приложение

В проучване COV-2069, 66 юноши на възраст съответно ≥ 12 и < 18 години са получили лечение с казиривилаб и имдевилаб. Наблюдаваният профил на безопасност е подобен на този при възрастните пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Дози до 4 000 mg както казиривимаб, така и имдевимаб са прилагани в клиничните изпитвания. Липсват данни над тази доза.

Няма известен специфичен антидот при предозиране на казиривимаб и имдевимаб. Лечението на предозирането трябва да се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имунни серуми и имуноглобулини, антивирусни моноклонални антитела.. АТС код: J06BD07.

Механизъм на действие

Казиривимаб (IgG1κ) и имдевимаб (IgG1λ) са две рекомбинантни човешки моноклонални антитела, които са непроменени във Fc регионите. Казиривимаб и имдевимаб се свързват с неприпокриващи се епитопи на рецептор-свързващия домейн (receptor binding domain, RBD) на шиповия протеин на SARS-CoV-2. Това предотвратява свързването на RBD с човешкия ACE2 рецептор, като по този начин се предотвратява навлизането на вируса в клетките.

In-vitro антивирусна активност

При тест за неутрализиране на вируса SARS-CoV-2 във Vero E6 клетки казиривимаб, имдевимаб и казиривимаб и имдевимаб заедно неутрализират SARS-CoV-2 (изолат USA-WA1/2020) със стойности на EC₅₀ съответно 37,4 pM (0,006 µg/ml), 42,1 pM (0,006 µg/ml) и 31,0 pM (0,005 µg/ml).

Резистентност

Съществува потенциален риск от неуспех на лечението поради развитие на вирусни варианти, резистентни на казиривимаб и имдевимаб, приложени заедно.

Неутрализиращата активност на казиривимаб, имдевимаб и казиривимаб и имдевимаб заедно е оценена при варианти на S протеина, включващи известни варианти, бъдещи безпокойство/интерес (Variants of Concern/Interest), варианти, установени в *in vitro* тестове за бягащи варианти и варианти от публично достъпни данни за генома на SARS-CoV-2, получени от Глобална инициатива за споделяне на всички данни за грипни вируси (Global Initiative on Sharing All Influenza Data, GISAID). Неутрализиращата активност на казиривимаб и имдевимаб срещу варианти, бъдещи безпокойство/интерес, е показана в Таблица 6.

Таблица 6: Данни за неутрализиране на псевдотипизирани вирусоподобни частици (virus-like particle, VLP) за пълна секвенция или основни субституции на варианти на S протеина на SARS-CoV-2 от варианти, будещи безпокойство /интерес * с казиривимаб и имдевимаб самостоятелно или заедно

Линии със субституции в шиповия („spike“) протеин	Основни изследвани субституции	Намалена чувствителност към казиривимаб и имдевимаб заедно	Намалена чувствителност към казиривимаб самостоятелно	Намалена чувствителност към имдевимаб самостоятелно
В.1.1.7 (Алфа)	Цял S протеин ^а	без промяна ^д	без промяна ^д	без промяна ^д
В.1.351 (Бета)	Цял S протеин ^б	без промяна ^д	45 пъти	без промяна ^д
Р.1 (Гама)	Цял S протеин ^в	без промяна ^д	418 пъти	без промяна ^д
В.1.617.2 (Делта)	Цял S протеин ^ж	без промяна ^д	без промяна ^д	без промяна ^д
В.1.617.2/ АУ.3 (Делта)	L452R+T478K	без промяна ^д	без промяна ^д	без промяна ^д
АУ.1/АУ.2 (Делта [+K417N])	K417N+L452R + T478K ^г	без промяна ^д	9 пъти	без промяна ^д
АУ 4.2 (Делта)	Y145H+A222V + L452R+T478K	без промяна ^д	без промяна ^д	без промяна ^д
В.1.427/В.1.429 (Епсилон)	L452R	без промяна ^д	без промяна ^д	без промяна ^д
В.1.526 (Йота) ^е	E484K	без промяна ^д	25 пъти	без промяна ^д
В.1.617.1/В.1.617.3 (Капа)	L452R+E484Q	без промяна ^д	7 пъти	без промяна ^д
В.1.621/В.1.621.1 (Мю)	R346K, E484K, N501Y	без промяна ^д	23 пъти	без промяна ^д
С.37 (Ламбда)	L452Q+F490S	без промяна ^д	без промяна ^д	без промяна ^д
В.1.1.529/ВА.1 (Омикрон)	Цял S протеин ^з	> 1 013 пъти	> 1 732 пъти	> 754 пъти
ВА.1.1 (Омикрон)	Цял S протеин ^и	> 1 461 пъти	> 1 336 пъти	> 1 109 пъти
ВА.2 (Омикрон) ^й	Цял S протеин ^к	325 пъти	> 1 369 пъти	264 пъти
ВА.2.12.1 (Омикрон) ^й	Цял S протеин ^л	275 пъти	> 702 пъти	138 пъти
ВА.2.75 (Омикрон) ^й	Цял S протеин ^м	881 пъти	289 пъти	> 1 148 пъти
ВА.3 (Омикрон)	Цял S протеин ^н	> 1 457 пъти	> 1 259 пъти	> 900 пъти
ВА.4/ВА.5 (Омикрон) ^й	Цял S протеин ^о	201 пъти	> 653 пъти	54 пъти
ВА.4.6 (Омикрон) ^й	Цял S протеин ^п	> 1 611 пъти	> 687 пъти	> 1 148 пъти
ВQ.1 (Омикрон) ^й	Цял S протеин ^р	> 1 913 пъти	> 1 329 пъти	> 1 615 пъти
ВQ.1.1 (Омикрон) ^й	Цял S протеин ^с	> 1 368 пъти	> 1 171 пъти	> 1 377 пъти
ХВВ (Омикрон) ^й	Цял S протеин ^т	> 1 368 пъти	> 1 171 пъти	> 1 377 пъти

^а Изследвани са псевдотипизирани VLP, експресиращи целия шипов протеин на варианта В.1.1.7 (Алфа). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^б Изследвани са псевдотипизирани VLP, експресиращи целия шипов протеин на варианта В.1.351 (Бета). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^в Изследвани са псевдотипизирани VLP, експресиращи целия шипов протеин на варианта Р.1 (Гама). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^г За АУ.1: Изследвани са псевдотипизирани VLP, експресиращи целия шипов протеин на варианта. Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^д Без промяна: ≤ 5 пъти намаление на чувствителността.

^е Не всички изолати на линията Йота имат субституция E484K (към м. февруари 2021 г.).

* Изследвани са псевдотипизирани VLP, експресиращи целия шипов протеин на варианта B.1.617.2 (Делта). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N

³ Изследвани са псевдотипизирани VLP, експресиращи целия шипов протеин на варианта B.1.1.529/BA.1 (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: 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.

⁴ Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта BA.1.1 (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, R346K, 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

⁵ Показаните стойности представляват средната геометрична стойност от най-малко 3 повторни анализа.

⁶ Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта BA.2 (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: T19I, del24-26, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

⁷ Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта BA.2.12.1 (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452Q, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, S704L, N764K, D796Y, Q954H, N969K

⁸ Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта BA.2.75 (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, K147E, W152R, F157L, I210V, V213G, G257S, G339H, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

⁹ Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта BA.3 (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: A67V, H69del, V70del, T95I, G142D, V143del, Y144del, Y145del, N211del, L212I, G339D, S371F, S373P, S375F, D405N, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

¹⁰ Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта BA.4/BA.5 (Омикрон). BA.4 и BA.5 имат еднакви S протеинови секвенции. Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

¹¹ Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта BA.4.6 (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

¹² Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта BQ.1 (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

¹³ Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта BQ.1.1 (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

¹⁴ Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта XBB (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, V83A, G142D, Y144-, H146Q, Q183E, V213E, G339H, R346T, L368I, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, V445P, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, F486S, F490S, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

*Варианти, бъдещи безпокойство/интерес, определени от Центъра за превенция и контрол на заразните болести (Centers for Disease Control and Prevention, CDC, 2021 г.) (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>)

Вижте Таблица 7 за подробен списък на автентичните варианти, бъдещи безпокойство/интерес на SARS-CoV-2, оценени за чувствителност към казириримаб и имдевираб самостоятелно и заедно.

Таблица 7: Данни за неутрализиране на автентичните варианти на SARS-CoV-2, будещи безпокойство/интерес, с казирививааб и имдевимааб самостоятелно или заедно

Линии със субституция в шиповия („spike“) протеин	Намалена чувствителност към казирививааб и имдевимааб заедно	Намалена чувствителност към казирививааб самостоятелно	Намалена чувствителност към имдевимааб самостоятелно
V.1.1.7 (Алфа)	без промяна ^a	без промяна ^a	без промяна ^a
V.1.351 (Бета)	без промяна ^a	5 пъти	без промяна ^a
P.1 (Гама)	без промяна ^a	371 пъти	без промяна ^a
AY.1 (Делта)	без промяна ^a	без промяна ^a	без промяна ^a
V.1.617.1 (Капа)	без промяна ^a	6 пъти	без промяна ^a
V.1.617.2 (Делта)	без промяна ^a	без промяна ^a	без промяна ^a
C.37 (Ламбда)	без промяна ^a	без промяна ^a	без промяна ^a
V.1.621 (Мю)	без промяна ^a	без промяна ^a	без промяна ^a
BA.2 (Омикрон)	513 пъти	> 531 пъти	1 028 пъти
BA.2.12.1 (Омикрон)	239 пъти	> 531 пъти	1 081 пъти
BA.4 (Омикрон)	617 пъти	> 1 191 пъти	473 пъти

^a Без промяна: ≤ 5 пъти намаление на чувствителността.

Клинична ефикасност

Лечение на COVID-19

COV-2067 – Кохорта възрастни (на възраст ≥ 18 години)

COV-2067 е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване, оценяващо казирививааб и имдевимааб за лечение на участници с COVID-19 (симптоматично, като SARS-CoV-2 се открива чрез количествена полимеразна верижна реакция с обратна транскрипция [Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, RT-qPCR]), които не се нуждаят от допълнителен кислород и при които е бил повишен рискът от прогресия до тежка форма на заболяването.

Във фаза 3 Кохорта 1 на това изпитване участниците, които не са били ваксинирани преди това срещу SARS-CoV-2, са рандомизирани в рамките на 7 дни от появата на симптомите да получат единична интравенозна инфузия 600 mg казирививааб и 600 mg имдевимааб ($n = 1\,347$), 1 200 mg казирививааб и 1 200 mg имдевимааб ($n = 2\,036$) или плацебо ($n = 2\,009$).

Участниците във фаза 3 Кохорта 1 имат най-малко един описан в протокола рисков фактор за развитие на тежка форма на COVID-19 (те включват възраст > 50 години, затлъстяване, определено като ИТМ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, сърдечносъдово заболяване, включително хипертония, хронично белодробно заболяване, включително астма, захарен диабет тип 1 и 2, хронична бъбречна болест, включително пациенти на диализа, хронично чернодробно заболяване, бременност и имуносупресирани пациенти).

Медианата на възрастта е 50 години (като 13,1% от участниците са на възраст 65 или повече години) и 51,4% от участниците са жени. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването са добре балансирани в групите на лечение с казирививааб и имдевимааб, и плацебо.

Първичната крайна точка е процентът участници с ≥ 1 хоспитализация, свързана с COVID-19, или смърт по каквато и да е причина до Ден 29.

Таблица 8: Резюме на резултати за първичната крайна точка от фаза 3 на проучване COV-2067

	1 200 mg i.v.	Плацебо	2 400 mg i.v.	Плацебо
	n = 1 192	n = 1 193	n = 1 812	n = 1 790
mFAS пациенти с ≥ 1 хоспитализация, свързана с COVID-19, или смърт до Ден 29				
Намаление на риска	72,5 % (p < 0,0001)		70,9 % (p < 0,0001)	
Брой пациенти със събития	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

mFAS: модифицираната цяла група за анализ включва участниците с положителен SARS-CoV-2 с RT-qPCR резултат от назофарингеални (NP) тампонни проби при рандомизирането и с най-малко един рисков фактор за тежка форма на COVID-19.

Медианата на времето до отзвучаване на симптомите според ежедневните записите в дневника за специфични симптоми в клиничното изпитване е намалена от 13 дни с плацебо на 10 дни с двете дози казиривимаб и имдевимаб (p < 0,0001).

COV-2067 – Педиатрична кохорта (на възраст < 18 години)

В кохорта 2 на това изпитване 206 участници на възраст под 18 години с поне един рисков фактор за развитие на тежка форма на COVID-19 са рандомизирани да получават единична интравенозна инфузия казиривимаб и имдевимаб в доза 1 200 mg (или еквивалентна доза според телесното тегло; n = 129), казиривимаб и имдевимаб в доза 2 400 mg (или еквивалентна доза според телесното тегло; n = 75) или плацебо (n = 2). След предварително определения междинен анализ при възрастни пациенти рамото на плацебо е премахнато.

Медианата на възрастта е 11 години (като 50 % от участниците са на възраст под 12 години)

Крайните точки за ефикасност са описателни и оценени при участници с положителен резултат от SARS-CoV-2 RT-qPCR в NP тампони проби при рандомизирането. Няма смъртни случаи или свързани с COVID-19 хоспитализации в педиатричната кохорта.

RECOVERY

RECOVERY е многоцентрово, рандомизирано, контролирано проучване с открита платформа, което се провежда понастоящем, оценяващо ефикасността и безопасността на потенциални лечения на хоспитализирани участници с COVID-19. RECOVERY включва хоспитализирани участници, които не получават кислородна терапия, на ниско- или високопоточна кислородна терапия, на неинвазивна или инвазивна вентилация и ЕСМО. В това изпитване 9 785 участници в Обединеното кралство (UK) са рандомизирани да получават единична i.v. инфузия с 4 000 mg казиривимаб и 4 000 mg имдевимаб плюс обичайно лечение (n=4 839) или само обичайното стандартно лечение (n=4 946; наричано по-долу само обичайно лечение). Участниците могат да получат между 0 и 4 лечения в допълнение към обичайното стандартно лечение.

Участниците имат клинично подозирана или лабораторно потвърдена инфекция със SARS-CoV-2 и са включени независимо от необходимостта от респираторна поддръжка. Изходните резултати от серологичното изследване са използвани за определяне на популациите за анализ.

На изходно ниво средната възраст е 62 години (като са включени 30% участници на възраст на и над 70 години, 11 юноши на възраст ≥ 12 и < 18 години) и 63% от участниците са мъже. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването са добре балансирани в групите на лечение с казиривимаб и имдевимаб и само с обичайно лечение. Участниците са били включени в проучването, когато вариантът B.1.1.7 (алфа) е бил доминиращият вариант в Обединеното кралство. Респираторната поддръжка, получена от участниците, включва 7% без

допълнителен кислород, 61% с обикновена кислородна маска, 26% на неинвазивна вентилация и 6% на инвазивна вентилация (включително 17 участници на ЕСМО). При участници, които са били серонегативни на изходно ниво, 10% са били без допълнителен кислород на изходно ниво, 66% са били с обикновена кислородна маска, 21% са били на неинвазивна вентилация и 2% са били на инвазивна вентилация (включително един участник на ЕСМО). Приблизително 94% от всички рандомизирани участници получават кортикостероиди като част от основното стандартно лечение.

Първичната крайна точка е 28-дневна смъртност по каквато и да е причина при всички рандомизирани участници, които са серонегативни на изходно ниво. Резултатите са показани в Таблица 9.

Таблица 9: Обобщение на резултатите за първичната крайна точка в проучване RECOVERY

	4 000 mg казиривимаб и 4 000 mg имдевивамаб (интравенозно) плюс обичайно лечение	Само обичайно лечение
	n=1 633	n=1 520
28-дневна смъртност по каквато и да е причина при серонегативни участници		
Брой участници със смърт по каквато и да е причина (%)	396 (24%)	452 (30%)
Съотношение на честотите (95% CI)	0,79 (0,69 – 0,91) (p=0,0009)	

При серопозитивни участници 28-дневната смъртност по каквато и да е причина е била 16% (410/2 636) в групата на казиривимаб+имдевивамаб, спрямо 15% (384/2 636) при групата само на обичайно лечение (съотношение на честотите: 1,09 [95% CI: 0,94, 1,25]).

При серонегативни участници на възраст ≥ 80 години 28-дневната смъртност по каквато и да е причина е била 54,5 % (126/231) в групата на казиривимаб+имдевивамаб спрямо 57,5 % (134/233) при групата само на обичайно лечение (съотношение на честотите: 0,97 [95 % CI: 0,76, 1,25]).

Статистическото тестване на вторичната крайна точка е извършено извън йерархията и поради това се счита за описателно.

Вторичната крайна точка, изписване на живи пациенти от болницата в рамките на 28 дни, е по-честа при популацията на всички рандомизирани серонегативни участници, лекувани с казиривимаб и имдевивамаб, в сравнение само с обичайно лечение (64% спрямо 58%; съотношение на честотите 1,19 [95 % CI: 1,09, 1,31]), като медианата на продължителността на престоя в болница е с 4 дни по-кратка (13 дни спрямо 17 дни).

При популацията на всички рандомизирани серонегативни участници, които не са на инвазивна механична вентилация на изходно ниво, лечението с казиривимаб и имдевивамаб е свързано с по-нисък риск от прогресия към съставната крайна точка - инвазивна механична вентилация или смърт (31 % спрямо 37 %, коефициент на риск 0,83 [95 % CI: 0,75, 0,92]).

COV-2066

COV-2066 е рандомизирано, двойнослепо, плацебо контролирано клинично изпитване, оценяващо казиривимаб и имдевивамаб за лечение на хоспитализирани участници с COVID-19 на устройство с нисък поток кислород (напр. чрез лицева маска или назална канюла) или без допълнителен кислород. В това изпитване фаза 2/3 1 197 участници са имали положителен SARS CoV 2 RT-qPCR резултат на изходно ниво и са рандомизирани 1:1:1 за получаване на единична интравенозна инфузия от 1 200 mg казиривимаб и 1 200 mg имдевивамаб (n=406), 4 000 mg казиривимаб и 4 000 mg имдевивамаб (n=398) или плацебо (n=393), като всички участници

получават казиривимаб и имдевимаб или плацебо в допълнение към обичайното лечение за COVID-19. Общият размер на извадката е по-малък от очакваното поради ранното завършване на проучването след няколко месеца на ниска честота на набиране на участници. Като цяло са наблюдавани подобни ефекти при пациентите без допълнителен кислород или на устройство с нисък поток кислород за казиривимаб и имдевимаб 2 400 mg и казиривимаб и имдевимаб 8 000 mg, което показва липса на доза-ефект в тази популация. При анализ за ефикасност тези дозови групи са обединени при сравнението с групата на плацебо.

На изходно ниво медианата на възрастта е 62 години (като 44% от участниците са на възраст на или над 65 години) и 54% от участниците са мъже, 43% от участниците са серонегативни, 48% са серопозитивни и 9% имат неизвестен серологичен статус. Респираторната поддръжка на изходно ниво, получавана от участниците, включва 44% без допълнителен кислород и 56% на апарат с нисък поток кислород. Преди рандомизирането, приблизително 33% от участниците получават ремдесивир, а 50% получават системни кортикостероиди като част от обичайното лечение. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването са добре балансирани в групите на лечение с казиривимаб и имдевимаб, и плацебо.

Първичната крайна точка за вирусологична ефикасност е претеглена по време средна (time weighted average, TWA) дневна промяна спрямо изходното ниво на вирусния товар ($\log_{10}$ копия/ml) до Ден 7, измерена чрез RT-qPCR в NP тампонни проби, при участниците, които са серонегативни и имат положителен SARS-CoV-2 RT-qPCR резултат на изходно ниво. Лечението с казиривимаб и имдевимаб в обединената група с различните дози води до статистически значимо намаление на средната стойност на LS на вирусния товар ($\log_{10}$ копия/ml) в сравнение с плацебо (-0,28 $\log_{10}$ копия/ml/ден за казиривимаб и имдевимаб; $p=0,0172$).

Първичната клинична крайна точка е процентът на участниците, които са починали или са преминали на механична вентилация, сред участниците с положителен SARS-CoV-2 RT-qPCR резултат.

Лечението с казиривимаб и имдевимаб в обединената група с различните дози води до намален процент участници с голям вирусен товар, които са починали или са преминали на механична вентилация от ден 6 до ден 29, но крайната точка не постига статистическа значимост (намаление на относителния риск [RRR] 25,5% [95% CI: -16,2%, 52,2%]; $p=0,2048$).

Лечението с казиривимаб и имдевимаб в обединената група с различните дози води до 47,1% RRR (95% CI: 10,2%, 68,8%) в дела на серонегативните участници, които са починали или са преминали на механична вентилация от ден 6 до ден 29.

В *post hoc* анализ на всички рандомизирани серонегативни участници на възраст ≥ 80 години, смъртността по каквато и да е причина от ден 1 до ден 29 е била 18,1% (19/105 участници) в групата на казиривимаб+имдевимаб (обединена група), спрямо 30,0% (18/60 участници) в групата с плацебо (съотношение на честотите 0,60 [95 % CI: 0,34, 1,06]).

Профилактика на COVID-19

COV-2069 е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване, в което се сравнява 600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб, приложени подкожно, с плацебо за профилактика на COVID-19 при асимптоматични лица, контактни в домакинството на лица със симптоми, инфектирани със SARS-CoV-2 (индексни случаи). Участниците не са били ваксинирани преди това срещу SARS-CoV-2.

Участниците са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават казиривимаб и имдевимаб или плацебо в рамките на 96 часа от вземането на проба от първия индексен случай с положителен резултат (RT-qPCR) за SARS-CoV-2.

Рандомизираните участници с отрицателен резултат от изследването за SARS-CoV-2 RT-qPCR на изходно ниво са разпределени в Кохорта А (2069-А), а тези с положителен резултат от изследването за SARS-CoV-2 RT-qPCR са разпределени в Кохорта В.

Кохорта А

Популацията за първичен анализ включва участници, които са SARS-CoV-2 RT-qPCR отрицателни и серонегативни на изходно ниво. Участниците, които са серопозитивни или които имат неопределени/липсващи серологични данни на изходно ниво, са изключени от първичния анализ за ефикасност.

При популацията за първичен анализ на изходно ниво медианата на възрастта е 44 години (като 9% от участниците са на възраст 65 или повече години) и 54% от участниците са жени. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването са добре балансирани в групите на лечение с казиривимаб и имдевимаб, и плацебо.

Първичната крайна точка е процентът участници, които развиват симптоматичен COVID-19, потвърден с RT qPCR, до Ден 29. Установено е статистически значимо 81% намаление на риска от развитие на COVID-19 при лечение с казиривимаб и имдевимаб спрямо плацебо. В анализ на чувствителността, включващ всички участници с отрицателен RT-qPCR на изходно ниво, независимо от изходния серологичен статус, е отбелязано 82% статистически значимо понижение на риска от развитие на COVID-19 при лечение с казиривимаб и имдевимаб в сравнение с плацебо.

Таблица 10: Първичен анализ при Проучване COV-2069, Кохорта А

	Казиривимаб и имдевимаб (единична доза 1 200 mg)	Плацебо
Популация за първичен анализ: серонегативни на изходно ниво	n = 753	n = 752
Риск от COVID-19		
До Ден 29 (първична крайна точка)		
Некоригирано намаление на риска (Коригирано съотношение на шансовете, р-стойност) ¹	81% (0,17; p < 0,0001)	
Брой лица със събития	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

¹ Доверителният интервал (CI) с р-стойността се основава на вероятностното съотношение (съотношение на шансовете) (група на казиривимаб и имдевимаб спрямо група на плацебо), като е използван логистичен регресионен модел с фиксирани категориични ефекти за групата на лечение, възрастовата група (възраст в години: ≥12 до <50 и ≥50) и региона (САЩ спрямо държави извън САЩ).

Кохорта В

Популацията за първичен анализ включва безсимптомни участници, които са SARS-CoV-2 RT-qPCR позитивни и серонегативни на изходно ниво.

При популацията за първичен анализ на изходно ниво медианата на възрастта е 40 години (като 11% от участниците са на възраст 65 или повече години) и 55% от участниците са жени. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването са добре балансирани в групите на лечение с казиривимаб и имдевимаб, и плацебо.

Първичната крайна точка за ефикасност е процентът участници, които развиват COVID-19, потвърден с RT-qPCR, до Ден 29. Установено е 31 % намаление на риска от развитие на COVID-19 при лечение с казиривимаб и имдевимаб спрямо плацебо. При анализ на чувствителността, който включва всички RT-qPCR положителни участници на изходно ниво,

независимо от изходния серологичен статус, има 35 % намаление на риска от COVID-19, потвърдено с RT-qPCR, при лечение с казиривимаб и имдевимаб в сравнение с плацебо.

Таблица 11: Първичен анализ при Проучване COV-2069, Кохорта В

	Казиривимаб и имдевимаб (единична доза 1 200 mg)	Плацебо
Популация за първичен анализ: с на изходно ниво	n = 100	n = 104
Риск от COVID-19		
Общо намаление на риска до Ден 29 (първична крайна точка)		
Некоригирано намаление на риска (Коригирано съотношение на шансовете, р-стойност) ¹	31% (0,54; p = 0,0380)	
Брой лица със събития	29 (29 %)	44 (42,3 %)

¹ Доверителният интервал (CI) с р-стойността се основава на вероятностното съотношение (съотношение на шансовете) (група на казиривимаб и имдевимаб спрямо група на плацебо), като е използван логистичен регресионен модел с фиксирани категориични ефекти за групата на лечение, възрастовата група (възраст в години: ≥ 12 до < 50 и ≥ 50) и региона (САЩ спрямо държави извън САЩ).

5.2 Фармакокинетични свойства

Както казиривимаб, така и имдевимаб проявяват линейна и пропорционална на дозата ФК при интравенозно (150 до 4 000 mg за всяко моноклонално анти тяло) и подкожно (300 и 600 mg за всяко моноклонално анти тяло) приложение в дозовия диапазон, оценен в клиничните проучвания.

Средната максимална концентрация (C_{max}), площта под кривата концентрация-време от 0 до 28 дни (AUC_{0-28}) и концентрацията 28 дни след прилагане (C_{28}) на казиривимаб и имдевимаб са сравними както след единична интравенозна доза 1 200 mg (600 mg за всяко моноклонално анти тяло) (182,7 mg/l, 1 754,9 mg.дневно/l, 37,9 mg/l, съответно за казиривимаб, и 181,7 mg/l, 1 600,8 mg.дневно/l, 27,3 mg/l, съответно за имдевимаб), така и след единична подкожна доза 1 200 mg (600 mg за всяко моноклонално анти тяло) (52,5 mg/l, 1 121,7 mg.дневно/l, 30,5 mg/l, съответно за казиривимаб, и 49,2 mg/l, 1 016,9 mg.дневно/l, 25,9 mg/l, съответно за имдевимаб).

При интравенозната схема на лечение с 8 000 mg (4 000 mg от всяко моноклонално анти тяло) на пациенти, които се нуждаят от допълнителен кислород, средната максимална концентрация (C_{max}), площта под кривата концентрация-време от 0 до 28 дни (AUC_{0-28}) и концентрацията 28 дни след приложението (C_{28}) за казиривимаб и имдевимаб са 1 046 mg/l, 9280 mg.ден/l, 165,2 mg/l съответно за казиривимаб и 1 132 mg/l, 8789 mg.ден/l, 136,2 mg/l съответно за имдевимаб след единична интравенозна доза.

При схемите за преекспозиционна профилактика с интравенозни и подкожни дози при приложение веднъж месечно по 300 mg казиривимаб и имдевимаб след начална (натоварваща) доза от по 600 mg казиривимаб и имдевимаб, медианите на прогнозните най-ниските серумни концентрации на казиривимаб и имдевимаб в стационарно състояние са сходни с наблюдаваните средни концентрации в серума на Ден 29 след единична подкожна доза казиривимаб и имдевимаб 1 200 mg (600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб).

Абсорбция

Казиривимаб и имдевимаб, приложени като единична интравенозна доза, водят до максимални серумни концентрации в края на инфузията. Изчислените медиани (диапазон) на времето за достигане на максимална серумна концентрация на казиривимаб и имдевимаб (T_{max}) след единична подкожна доза 600 mg за всяко моноклонално анти тяло са 6,7 (диапазон 3,4 – 13,6) дни и 6,6 (диапазон 3,4 – 13,6) дни съответно за казиривимаб и имдевимаб. След единична подкожна доза 600 mg за всяко моноклонално анти тяло, казиривимаб и имдевимаб имат бионаличност, определена съответно на 71,8% и 71,7%.

Разпределение

Общият обем на разпределение, определен чрез популационен фармакокинетичен анализ, е 7,072 l и 7,183 l съответно за казиривимаб и имдевимаб.

Биотрансформация

Като човешки моноклонални IgG1 антитела, се очаква казиривимаб и имдевимаб да се разградят до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболни пътища по същия начин като ендогенните IgG.

Елиминиране

Средният (5-ти, 95-ти персентил) серумен елиминационен полуживот след доза 600 mg за всяко моноклонално антитяло е 29,8 (16,4; 43,1) дни и 26,2 (16,9; 35,6) дни съответно за казиривимаб и имдевимаб. Средният (5-ти, 95-ти персентил) клирънс на казиривимаб и имдевимаб е съответно 0,188 (0,11; 0,30) и 0,227 (0,15; 0,35).

При пациентите, които се нуждаят от допълнителен кислород, средният (5-ти, 95-ти персентил) серумен елиминационен полуживот след доза 4 000 mg на всяко моноклонално антитяло е 21,9 (12,4; 36,9) дни и 18,8 (11,7; 29,4) дни съответно за казиривимаб и имдевимаб. Средният (5-ти, 95-ти персентил) клирънс на казиривимаб и имдевимаб е съответно 0,303 (0,156; 0,514) и 0,347 (0,188; 0,566).

Старческа възраст

При популационния ФК анализ възрастта (от 18 до 96 години) не е установена като значима ковариата по отношение на ФК на казиривимаб и имдевимаб.

Бъбречно увреждане

Не се очаква казиривимаб и имдевимаб да претърпят значително бъбречно елиминиране поради тяхното молекулно тегло (> 69 kDa).

Чернодробно увреждане

Не се очаква казиривимаб и имдевимаб да претърпят значително чернодробно елиминиране.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на казиривимаб и имидевимаб след интравенозно или подкожно приложение е изследвана в педиатричната популация, във възрастовия диапазон от раждането до < 18-годишна възраст при неинфектирани участници, нехоспитализирани пациенти, инфектирани със SARS-CoV-2, или при контактни на лица, заразени със SARS-CoV-2 в битови условия, както и при хоспитализирани пациенти, инфектирани със SARS-CoV-2, като са използвани популационни фармакокинетични данни. Фармакокинетичните свойства на казиривимаб и на имидевимаб при юноши и деца, които не се нуждаят от допълнителен кислород, са показани в Таблица 12.

Таблица 12: Фармакокинетични свойства на казиривимаб и имидевимаб при юноши и деца, които не се нуждаят от допълнителен кислород

Параметър	Казиривимаб	Имдевимаб
Подкожна бионаличност (%)	~89	~86
Среден терминален полуживот (дни) (90 % CI)	35,5 (14; 57)	29,1 (16; 42,1)
Среден клирънс (l/ден) (5-ти, 95-ти персентил)	0,125 (0,04; 0,23)	0,157 (0,06; 0,28)

Препоръчаните в Таблица 1 интравенозни дози на базата на теглото за пациенти, които не се нуждаят от допълнителен кислород, се очаква да доведат до експозиции при юноши и деца, сравними с тези при възрастни, които получават 1 200 mg интравенозна доза Ronapreve (600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб).

Прогнозната системна експозиция (C_{28} , C_{max} и AUC_{d28}) след интравенозно приложение на казиривимаб и имдевимаб при препоръчителните дози при юноши и деца на възраст 2 години и с тегло най-малко 10 kg, които не се нуждаят от допълнителен кислород, е показана в Таблица 13.

Таблица 13: Прогнозна системна експозиция на казиривимаб и имдевимаб при юноши и деца на възраст на и над 2 години и с тегло ≥ 10 kg, които не се нуждаят от допълнителен кислород.

Популация	i.v. доза (на mAb)	Показатели на експозиция	Казиривимаб (средна стойност $\pm$ SD)	Имдевимаб (средна стойност $\pm$ SD)
Възрастни ≥ 40 kg	600 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*ден/l)	1 664,0 $\pm$ 451,2	1 518,7 $\pm$ 410,6
		C_{28} (mg/l)	33,8 $\pm$ 12,2	27,5 $\pm$ 10,7
		C_{max} (mg/l)	166,2 $\pm$ 64,9	167,7 $\pm$ 64,5
Педиатрия ≥ 20 до < 40 kg	270 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*ден/l)	1 657,5 $\pm$ 303,4	1 512,5 $\pm$ 271,5
		C_{28} (mg/l)	38,5 $\pm$ 8,2	31,6 $\pm$ 7,6
		C_{max} (mg/l)	151,4 $\pm$ 52,4	151,5 $\pm$ 51,8
Педиатрия ≥ 10 до < 20 kg	155 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*ден/l)	1 502,9 $\pm$ 251,3	1 371,7 $\pm$ 224,4
		C_{28} (mg/l)	37,0 $\pm$ 6,7	30,6 $\pm$ 6,3
		C_{max} (mg/l)	133,4 $\pm$ 44,4	132,8 $\pm$ 43,6

AUC_{0-28} = площ под кривата плазмена концентрация-време за 28-дневен интервал след приложение; C_{28} = плазмена концентрация на Ден 28 след единична доза; C_{max} = максимална плазмена (пикова) концентрация за 28-дневен интервал след приложение; i.v. = интравенозно; mAb = моноклонално антитяло; SD = стандартно отклонение.

Фармакокинетиката на казиривимаб и имдевимаб при педиатрични пациенти, които се нуждаят от допълнителен кислород, не са установени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност, генотоксичност и репродуктивна токсичност с казиривимаб и имдевимаб. Не се очаква антитела като казиривимаб и имдевимаб да проявят генотоксичен или канцерогенен потенциал. В проучвания на тъканна кръстосана реактивност с казиривимаб и имдевимаб при използване на тъкани от възрастни хора и маймуни, и човешки фетални тъкани не се открива свързване.

В едно токсикологично проучване при дългоопашати макаци са наблюдавани чернодробни находки, които не са нежелани реакции (незначителни преходни повишения на AST и ALT).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат
полисорбат 80 (E 433)
захароза
вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон: 2 години

Комбинирана опаковка на флакони 300 mg за еднократна употреба

След първоначално пробиване: лекарственият продукт трябва да се използва незабавно, останалото количество от продукта трябва да се изхвърли.

Разреден разтвор за интравенозно приложение

Разтворът във флакона трябва да се разреди преди приложение. Приготвеният инфузионен разтвор е предназначен за незабавно използване. Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване в продължение на 20 часа при стайна температура (до 25 °C) и 72 часа при 2 °C до 8 °C. От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия. Ако е съхраняван в хладилник, оставете инфузионния сак да достигне стайна температура за приблизително 30 минути преди приложение.

Съхранение на спринцовки за подкожно приложение

Приготвените спринцовки трябва да се използват незабавно. Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване в продължение на 24 часа при стайна температура (до 25 °C) и 72 часа при 2 °C до 8 °C. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако приготвянето е извършено при контролирани и валидирани асептични условия. Ако са съхранявани в хладилник, оставете спринцовките да достигнат стайна температура за приблизително 10 - 15 минути преди приложение.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да не се замразява.

Да не се разклаща.

Съхранявайте флаконите в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ronapreve се доставя във флакони 6 ml от безцветно стъкло тип 1.

Ronapreve 300 mg + 300 mg инжекционен/инфузионен разтвор, флакони за еднократна употреба

Всяка картонена опаковка съдържа 1 флакон от всяко антиотно:

Опаковка от два флакона 6 ml от безцветно стъкло тип 1, със запушалки от бутилова гума, съдържаща един флакон с 2,5 ml 300 mg казирививамаб разтвор и един флакон с 2,5 ml 300 mg имдевивамаб разтвор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на интравенозна инфузия

Ronapreve трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника:

1. Извадете флаконите с казиривимаб и имдевимаб от хладилника и ги оставете да достигнат стайна температура за приблизително 20 минути преди приготвяне.
 - Да не се излагат на директна топлина.
 - Да не се разклащат флаконите.
2. Преди приложение проверете визуално флаконите с казиривимаб и имдевимаб за видими частици и промяна на цвета. Ако се наблюдава нещо такова, флаконът трябва да се изхвърли и да се замени с нов.
 - Разтворът във всеки флакон трябва да бъде бистър до слабо опалесцентен, безцветен до бледожълт.
3. Вземете предварително напълнен сак за интравенозна инфузия, (направен от поливинилхлорид [PVC] или полиолефин [PO]), съдържащ 50 ml, 100 ml, 150 ml или 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.
4. Като използвате стерилна спринцовка и игла, изтеглете подходящия обем казиривимаб и имдевимаб от всеки съответен флакон и инжектирайте в предварително напълнения инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5 %) инжекционен разтвор (вж. точка 4.2, Таблицы 1, 2 и 3).
5. Внимателно размесете инфузионния сак чрез обръщане. Да не се разклаща.
6. Ronapreve не съдържа консерванти и поради това разределеният инфузионен разтвор трябва да се приложи незабавно.

Приложение чрез интравенозна инфузия

- Подгответе препоръчаните материали за инфузия:
 - инфузионна система от поливинилхлорид (PVC), от PVC, с покритие от полиетилен (PE), или от полиуретан (PU).
 - Вграден или добавен филтър 0,2 µm до 5 µm от полиетерсулфон, полисулфон или полиамид за интравенозно приложение.
- Прикрепете инфузионната система към интравенозния сак.
- Обезвъздушете инфузионната система.
- Приложете цялото количество инфузионен разтвор в сака чрез помпа или гравитационно през интравенозна система, съдържаща стерилен вграден или добавен филтър 0,2 µm до 5 µm от полиетерсулфон, полисулфон или полиамид за интравенозно приложение.
- Приготвеният инфузионен разтвор не трябва да се прилага едновременно с друг лекарствен продукт. Съвместимостта на казиривимаб и имдевимаб инжекционен разтвор с интравенозни разтвори и други лекарствени продукти освен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5 %) инжекционен разтвор е неизвестна.
- След завършване на инфузията промийте системата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5 %) инжекционен разтвор, за да се гарантира доставянето на необходимата доза.
- Пациентите трябва да се наблюдават след интравенозна инфузия в съответствие с местната медицинска практика.

Приготвяне за подкожна инжекция

Извадете флаконите с казиривимаб и имдевимаб от хладилника и ги оставете да достигнат стайна температура за приблизително 20 минути преди приготвяне.

Да не се излагат на директна топлина.

Да не се разклащат флаконите.

Преди приложение проверете визуално флаконите с казиривимаб и имдевимаб за видими частици и промяна на цвета. Ако се наблюдава нещо такова, флаконът трябва да се изхвърли и да се замени с нов. Разтворът във всеки флакон трябва да бъде бистър до слабо опалесцентен, безцветен до бледожълт.

1. Ronapreve трябва да се приготви, като се използват подходящият брой спринцовки (вж. точка 4.2, Таблица 4). Пригответе спринцовки от полипропилен 3 ml или 5 ml с луер-конектор и игли за прехвърляне 21G.
2. Като използвате стерилна спринцовка и игла, изтеглете подходящия обем казиривимаб и имдевимаб от всеки съответен флакон във всяка спринцовка (вж. точка 4.2, Таблица 4) за общо 4 спринцовки за комбинираната обща доза 1 200 mg и общо 2 спринцовки за комбинираната обща доза 600 mg. Съхранявайте останалото количество от продукта според указанията в точка 6.3.
3. Заменете иглата за прехвърляне 21G с игла за подкожна инжекция 25G или 27G.
4. Този продукт не съдържа консерванти и поради това приготвените спринцовки трябва да се използват незабавно. Ако незабавно приложение не е възможно, съхранявайте приготвените спринцовки с казиривимаб и имдевимаб при 2 °C до 8 °C за не повече от 72 часа и на стайна температура до 25 °C за не повече от 24 часа. Ако са в хладилник, оставете спринцовките да достигнат стайна температура за приблизително 10 - 15 минути преди приложение.

Приложение чрез подкожна инжекция

- За приложение на доза Ronapreve 1 200 mg (600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб), вземете 4 спринцовки (вж. точка 4.2, Таблица 4) и се подгответе за подкожно инжектиране.
- За приложение на доза Ronapreve 600 mg (300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб), вземете 2 спринцовки (вж. точка 4.2, Таблица 4) и се подгответе за подкожно инжектиране.
- В зависимост от обема поставете подкожните инжекции последователно, на различни места по тялото (в горната част на бедрата, външната част на мишниците или корема, като избягвате участък от 5 cm около пъпа и талията).

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Следните точки относно употребата и изхвърлянето на спринцовки и други остри предмети трябва да се спазват стриктно:

- Иглите и спринцовките никога не трябва да се използват повторно.
- Поставете всички използвани игли и спринцовки в контейнер за остри предмети (непробиваем контейнер за отпадъци).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1601/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 ноември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg инжекционен/инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Комбинирана опаковка на многодозови флакони 1 332 mg

Всеки многодозов флакон с казиривимаб съдържа 1 332 mg казиривимаб (casirivimab) на 11,1 ml (120 mg/ml).

Всеки многодозов флакон с имдевимаб съдържа 1 332 mg имдевимаб (imdevimab) на 11,1 ml (120 mg/ml).

Казиривимаб и имдевимаб са две човешки IgG1 рекомбинантни моноклонални антитела, произведени чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от яйчници на китайски хамстери.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всеки флакон с казиривимаб съдържа 11,1 mg полисорбат 80.

Всеки флакон с имдевимаб съдържа 11,1 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор

Бистър до слабо опалесцентен и безцветен до бледожълт разтвор с рН приблизително 6,0 и осмолалитет в диапазон от 279 до 418 mmol/kg за казиривимаб и от 283 до 425 mmol/kg за имдевимаб.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ronapreve е показан за:

- Лечение на COVID-19 при възрастни, юноши и деца на възраст на и над 2 години, с тегло най-малко 10 kg, които не се нуждаят от допълнителен кислород и които са с повишен риск от прогресия до тежка форма на COVID-19.
- Лечение на COVID-19 при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, с тегло най-малко 40 kg, които получават допълнителен кислород и имат отрицателен резултат след тест за антитела срещу SARS-CoV-2.
- Профилактика на COVID-19 при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, с тегло най-малко 40 kg.

Ronapreve трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки, когато има такива, и въз основа на информация за активността на казиривимаб и имдевимаб срещу понастоящем циркулиращите вирусни варианти (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложението трябва да се извършва при условия, при които е възможно овладяването на тежки реакции на свръхчувствителност като анафилаксия. Пациентите трябва да се наблюдават след приложението в съответствие с местната медицинска практика.

Дозировка

Ronapreve може да се прилага интравенозно или подкожно в зависимост от възрастта и телесното тегло на пациента, както и в зависимост от предназначението (т.е. лечение или профилактика на COVID-19).

Лечение на COVID-19 при възрастни, юноши и деца на възраст на и над 2 години, и с тегло най-малко 10 kg, които не се нуждаят от допълнителен кислород

Препоръките за прилагане са показани в Таблица 1. За тези пациенти лечението с казиризимаб и имдевиимаб трябва да започне в рамките на 7 дни от началото на симптомите на COVID-19.

Таблица 1: Препоръки за прилагане на казиризимаб и имдевиимаб за лечение на възрастни, юноши и деца на възраст на и над 2 години, които не се нуждаят от допълнителен кислород

Телесно тегло на пациента	Доза антиятло	Обем на разтвора в инфузионния сак, предварително напълнен с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или декстроза 50 mg/ml (5 %)	Обем, който трябва да се изтегли от съответния флакон, за да бъде допълнително разреден преди приложение (вж. точка 6.6)	Общ обем на единична доза	Продължителност на интравенозната инфузия
10 kg до по-малко от 20 kg	155 mg казиризимаб 155 mg имдевиимаб.	50 ml, 100 ml, 150 ml	1,3 ml от един многодозов флакон с казиризимаб 1 332 mg 1,3 ml от един многодозов флакон с имдевиимаб 1 332 mg	2,6 ml	2 часа
20 kg до по-малко от 40 kg	270 mg казиризимаб 270 mg имдевиимаб.	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,3 ml общо от един многодозов флакон с казиризимаб 1 332 mg 2,3 ml общо от един многодозов флакон с имдевиимаб 1 332 mg	4,6 ml	2 часа
Най-малко 40 kg	600 mg казиризимаб 600 mg	50 ml, 100 ml, 150 ml,	5 ml от един многодозов флакон с	10 ml	20 или 30 минути в зависимост от обема на

Телесно тегло на пациента	Доза анти тяло	Обем на разтвора в инфузионния сак, предварително напълнен с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или декстроза 50 mg/ml (5 %)	Обем, който трябва да се изтегли от съответния флакон, за да бъде допълнително разреден преди приложение (вж. точка 6.6)	Общ обем на единична доза	Продължителност на интравенозната инфузия
	имдевимаб.	250 ml	казиривимаб 1 332 mg 5 ml от един многодозов флакон с имдевимаб 1 332 mg		инфузията, вижте точка 6.6

При деца на възраст от 2 години до 11 години и при всички пациенти с тегло под 40 kg казиривимаб и имдевимаб се прилагат заедно като единична интравенозна инфузия само чрез помпа или гравитационно (вж. Таблица 1).

При възрастни и юноши на възраст на и над 12 години и с тегло най-малко 40 kg казиривимаб и имдевимаб се прилагат като единична интравенозна инфузия или чрез подкожна инжекция (вж. Таблицы 1 и 4). Вижте точка 4.4.

Лечение на COVID-19 при възрастни и юноши с тегло най-малко 40 kg, които се нуждаят от допълнителен кислород

Препоръката за прилагане е 4 000 mg казиривимаб и 4 000 mg имдевимаб, приложени като единична интравенозна инфузия (вж. Таблица 2 в кратката характеристика на продукта (КХП) на Ronapreve).

Таблица 2: Препоръки за прилагане на казиривимаб и имдевимаб за лечение на възрастни и юноши с тегло най-малко 40 kg, които се нуждаят от допълнителен кислород

Показание	Доза антитяло	Обем на разтвора в инфузионния сак, предварително напълнен с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или декстроза 50 mg/ml (5 %)	Обем, който трябва да се изтегли от съответния флакон, за да бъде допълнително разреден преди приложение (вж. точка 6.6)	Общ обем на единична доза	Продължителност на интравенозната инфузия
Лечение (пациенти на допълнителен кислород)	4 000 mg казиривимаб и 4 000 mg имдевимаб	250 ml*	33,3 ml общо от многодозовите флакони с казиривимаб 1 332 mg 33,3 ml общо от многодозовите флакони с имдевимаб 1 332 mg	66,6 ml	1 час

*Изтеглете и изхвърлете 66,6 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или декстроза 50 mg/ml (5 %) от инфузионния сак, преди да добавите казиривимаб и имдевимаб

Профилактика на COVID-19 при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години с тегло най-малко 40 kg.

Постекспозиционна профилактика

Препоръката за прилагане е 600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб, приложени като единична интравенозна инфузия или чрез подкожна инжекция (вж. Таблицы 3 и 4).

Казиривимаб с имдевимаб трябва да се приложат възможно най-скоро след контакт със случай на COVID-19.

Преекспозиционна профилактика

Началната доза е 600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб, приложени като единична интравенозна инфузия или чрез подкожна инжекция (вж. Таблицы 3 и 4). Последващите дози 300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб, прилагани като единична интравенозна инфузия или чрез подкожна инжекция, може да се направят на всеки 4 седмици, докато вече не е необходима профилактика. Липсват данни относно многократно прилагане за повече от 24 седмици (6 дози).

Таблица 3: Препоръки за прилагане на казиривимаб и имдевимаб за профилактика при възрастни и юноши с тегло най-малко 40 kg

Показание	Доза анти тяло	Обем на разтвора в инфузионния сак, предварително напълнен с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или декстроза 50 mg/ml (5 %)	Обем, който трябва да се изтегли от съответния флакон, за да бъде допълнително разреден преди приложение (вж. точка 6.6)	Общ обем на единична доза	Продължителност на интравенозната инфузия
Постекспозиционна профилактика (единична доза) Преекспозиционна профилактика (начална доза)	600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	5 ml от един многодозов флакон с казиривимаб 1 332 mg 5 ml от един многодозов флакон с имдевимаб 1 332 mg	10 ml	20 или 30 минути (в зависимост от обема на разреждане, вж. точка 6.6)
Преекспозиционна профилактика (многократно прилагане)	300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,5 ml от един многодозов флакон с казиривимаб 1 332 mg 2,5 ml от един многодозов флакон с имдевимаб 1 332 mg	5 ml	20 или 30 минути (в зависимост от обема на разреждане, вж. точка 6.6)

Пропусната доза

В случай на многократно прилагане при преекспозиционна профилактика, ако се пропусне доза Ронапреве, тя трябва да се приложи възможно най-скоро. Поради това графикът на приложение трябва да се коригира, за да се поддържа подходящият интервал между дозите.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на казиривимаб и имдевимаб не са установени при следните групи, тъй като липсват данни:

- деца на възраст < 2 години и с тегло < 10 kg, които не се нуждаят от допълнителен кислород за лечение на COVID-19
- деца на възраст < 12 години и с тегло < 40 kg, които получават допълнителен кислород за лечението на COVID-19
- деца на възраст < 12 години и с тегло < 40 kg за предотвратяване на COVID-19

Начин на приложение

Ронапреве е предназначен само за интравенозно или подкожно приложение. Всеки флакон е за многодозова употреба.

Интравенозна инфузия

За подробни указания относно приготвянето и приложението на този лекарствен продукт вижте точка 6.6.

Инфузията може да се намали, тя може да се прекъсне или преустанови, ако пациентът получи признаци на събития, свързани с инфузията, или други нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Подкожна инжекция

За подробни указания относно приготвянето и приложението на този лекарствен продукт вижте точка 6.6.

Подкожните инжекции с казиривимаб и имдевимаб трябва да се поставят последователно на различни места по тялото (в горната част на бедрата, външната част на мишниците или корема, като се избягва участък от 5 cm около пъпа и талията).

Таблица 4: Приготвяне на 600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб или 300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб за подкожна инжекция

Показание	Доза Ronapreve	Общ обем на 1 доза	Обем, който трябва да се изтегли от всеки съответен флакон, за да се приготвят 4 спринцовки
Лечение (пациенти на възраст на и над 12 години, с тегло най-малко 40 kg, които не се нуждаят от допълнителен кислород), постекспозиционна профилактика (единична доза), преекспозиционна профилактика (начална доза)	600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб	10 ml	2,5 ml (2x) от един многодозов флакон 1 332 mg казиривимаб 2,5 ml (2x) от един многодозов флакон 1 332 mg имдевимаб
Показание	Доза Ronapreve	Общ обем на 1 доза	Обем, който трябва да се изтегли от всеки съответен флакон, за да се приготвят 2 спринцовки
Преекспозиционна профилактика (многократна доза)	300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб	5 ml	2,5 ml от един многодозов флакон 1 332 mg казиривимаб 2,5 ml от един многодозов флакон 1 332 mg имдевимаб

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Антивирусна резистентност

Казиривимаб и имдевимаб са разработени да бъдат ефективни срещу SARS-CoV-2 преди появата на вариантите Омикрон. Поради намаляването на *in vitro* неутрализиращата активност не се очаква казиривимаб и имдевимаб да осигуряват защита срещу инфекция с вирусни варианти, проявяващи мутации в характеристиките на шиповия протеин на омикронови варианти (вж. точка 5.1).

При вземане на решение за използване на Ronapreve за лечение или профилактика трябва да се вземат предвид известните характеристики на циркулиращите SARS-CoV-2 вируси, включително регионалните или географските разлики и наличната информация за чувствителността към Ronapreve. Вижте точка 5.1.

Пациентите, които получават Ronapreve за профилактика, трябва да бъдат информирани за възможна поява на пробивни инфекции. При поява на признаци или симптоми на COVID-19 (най-честите симптоми включват треска, студени тръпки, възпалено гърло, кашлица, умора и новопоявила се загуба на вкус или мирис; най-сериозните симптоми включват затруднено дишане или задух, загуба на говор или подвижност, или обърканост и болки в гърдите), съветвайте лицата незабавно да потърсят медицинска помощ.

Подкожно приложение за лечение на COVID-19

Клиничната ефикасност на Ronapreve, когато се прилага подкожно за лечение на COVID-19, не е оценявана в клиничните изпитвания (вж. точка 5.1). Фармакокинетичните данни за казиривимаб и имдевимаб през първите 48 часа след подкожно приложение на 600 mg от всяко моноклонално антитяло показват по-ниски експозиции в серума в сравнение с тези при интравенозното приложение на същата доза. Не е известно дали разликите в началната системна експозиция водят до разлики в клиничната ефикасност. Препоръчва се подкожният начин на приложение да се използва само ако не е възможно интравенозно приложение и ако то би довело до забавяне на лечението.

Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия

Съобщава се за реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, при приложение на казиривимаб и имдевимаб (вж. точка 4.8). При възникване на признаци или симптоми на клинично значима реакция на свръхчувствителност или анафилаксия, незабавно преустановете приложението и започнете приложение на подходящи лекарствени средства и/или поддържащи грижи.

Случаи на конвулсивен синкоп са наблюдавани след интравенозно и подкожно приложение (вж. точка 4.8). Конвулсивният синкоп трябва да се разграничава от гърчове и да се лекува според клиничните показания.

Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията (infusion-related reactions, IRR), са наблюдавани при интравенозно приложение на казиривимаб и имдевимаб.

IRR, наблюдавани в клиничните проучвания, са предимно умерени по тежест и обикновено се наблюдават по време на или в рамките на 24 часа от инфузията. Често съобщаваните признаци и симптоми на тези реакции включват гадене, студени тръпки, замаяност (или синкоп), обрив, уртикария, сърбеж, тежест и зачервяване на кожата. Реакциите, свързани с инфузията, обаче може да се проявяват с тежки или животозастрашаващи събития и може да включват други признаци и симптоми.

Ако възникне IRR, инфузията може да се прекъсне, да се забави или прекрати.

Полисорбат

Това лекарство съдържа 11,1 mg полисорбат 80 във всеки флакон 1 332 mg /11,1 ml казиривимаб и 1 332 mg /11,1 ml имдевимаб, което е еквивалентно на 1 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

Трябва да се вземат предвид установените алергии на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“. Казиривимаб и имдевимаб са моноклонални антитела, които не се екскретират чрез бъбреците и не се метаболизират чрез цитохром P450 изоензимите. Поради това взаимодействия със

съпътстващо прилагани лекарствени продукти, които се екскретират чрез бъбреците или са субстрати, индуктори или инхибитори на цитохром P450 изоензимите, са малко вероятни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Съществуват ограничени данни от употребата на казирививааб и имдевимааб при бременни жени. Данните при бременни жени с експозиция на казирививааб и имдевимааб от клинични проучвания, базирана на регистър кохорта и постмаркетингово наблюдение, включващи общо 364 бременни жени с експозиция, не са показали свързани с употребата на казирививааб и имдевимааб нежелани реакции по отношение на бременността или върху здравето на развиващия се фетус. Проучвания при животни за репродуктивна токсичност не са провеждани. Известно е, че човешките имуноглобулин G1 (IgG1) антитела преминават през плацентата. Не е известно дали потенциалното преминаване на казирививааб и имдевимааб е свързано с някаква полза от лечението или с риск за развиващия се фетус. Тъй като обаче казирививааб и имдевимааб директно таргетират шиповия протеин на SARS-CoV-2 и с оглед на липсата на кръстосана реактивност с репродуктивните или фетални тъкани в проучванията за тъканна кръстосана реактивност, не се очакват отрицателни ефекти върху развиващия се фетус. Ronaпреве трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за майката и фетуса, като се вземат предвид всички свързани здравни фактори. Ако някоя жена забременее, докато приема това лекарство, тя трябва да бъде информирана, че потенциалният риск за фетуса е неизвестен.

Кърмене

Не е известно дали казирививааб и имдевимааб се екскретират в кърмата, но е известно, че IgG на майката присъстват в кърмата през първите дни след раждането. Тъй като казирививааб и имдевимааб директно се прицелват в шиповия протеин на SARS-CoV-2 и с оглед на ниската системна абсорбция след перорално приемане на антителата, може да се има предвид приложение на Ronaпреве по време на кърмене, когато е клинично показано.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ronaпреве не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Като цяло, 8 796 участници (6 373 чрез интравенозно приложение и 2 423 чрез подкожно приложение) са лекувани с казирививааб и имдевимааб в клиничните изпитвания.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са реакции на свръхчувствителност, които включват реакции, свързани с инфузията (IRR), и реакции на мястото на инжектиране (injection site reactions, ISRs).

Резюме на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции в Таблица 5 са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Честотите са определени като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 5: Табличен списък на нежеланите реакции, установени при клиничните изпитвания и в постмаркетингови условия:

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Категория по честота
Интравенозно приложение		
Нарушения на имунната система	Анафилаксия	Редки
	Свръхчувствителност	Редки
Нарушения на нервната система	Замаяност* Конвулсивен синкоп	Нечести С неясна честота
Съдови нарушения	Зачервяване на кожата*	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Тахипнея*	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене*	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж*	Нечести
	Обрив*	Нечести
	Уртикария*	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Студени тръпки*	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Реакции, свързани с инфузията	Нечести
Подкожно приложение		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Лимфаденопатия	Нечести
Нарушения на нервната система	Замаяност	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж ¹ *	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инжектиране ¹	Чести

¹ ISRs включват еритем, пруритус, екхимози, едем, болка, чувствителност, уртикария и конвулсивен синкоп

* В някои случаи се съобщават симптоми на IRR и ISRs като отделни НЛР

Педиатрична популация

Интравенозно приложение

В проучването COV-2067 98 юноши на възраст ≥ 12 и < 18 години и 102 деца ≥ 2 и < 12 години получават лечение с казиривимаб и имдевимаб. В проучването RECOVERY 4 юноши на възраст ≥ 12 и < 18 години получават лечение с казиривимаб и имдевимаб. Профилът на безопасност, наблюдаван при тези проучвания, е подобен на този при възрастните пациенти.

Подкожно приложение

В проучване COV-2069, 66 юноши на възраст съответно ≥ 12 и < 18 години са получили лечение с казиривимаб и имдевимаб. Наблюдаваният профил на безопасност е подобен на този при възрастните пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Дози до 4 000 mg както казиривимаб, така и имдевимаб са прилагани в клиничните изпитвания. Липсват данни над тази доза.

Няма известен специфичен антидот при предозиране на казиривимаб и имдевимаб. Лечението на предозирането трябва да се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Иmunни серуми и имуноглобулини, антивирусни моноклонални антитела. АТС код: J06BD07.

Механизъм на действие

Казиривимаб (IgG1 κ) и имдевимаб (IgG1 λ) са две рекомбинантни човешки моноклонални антитела, които са непроменени във Fc регионите. Казиривимаб и имдевимаб се свързват с неприпокриващи се епитопи на рецептор-свързващия домейн (receptor binding domain, RBD) на шиповия протеин на SARS-CoV-2. Това предотвратява свързването на RBD с човешкия ACE2 рецептор, като по този начин се предотвратява навлизането на вируса в клетките.

In-vitro антивирусна активност

При тест за неутрализиране на вируса SARS-CoV-2 във Vero E6 клетки казиривимаб, имдевимаб и казиривимаб и имдевимаб заедно неутрализират SARS-CoV-2 (изолат USA-WA1/2020) със стойности на EC₅₀ съответно 37,4 pM (0,006 μ g/ml), 42,1 pM (0,006 μ g/ml) и 31,0 pM (0,005 μ g/ml).

Резистентност

Съществува потенциален риск от неуспех на лечението поради развитие на вирусни варианти, резистентни на казиривимаб и имдевимаб, приложени заедно.

Неутрализиращата активност на казиривимаб, имдевимаб и казиривимаб и имдевимаб заедно е оценена при варианти на S протеина, включващи известни варианти, бъдещи безпокойство/интерес (Variants of Concern/Interest), варианти, установени в *in vitro* тестове за бягащи варианти и варианти от публично достъпни данни за генома на SARS-CoV-2, получени от Глобална инициатива за споделяне на всички данни за грипни вируси (Global Initiative on Sharing All Influenza Data, GISAID). Неутрализиращата активност на казиривимаб и имдевимаб срещу варианти, бъдещи безпокойство/интерес, е показана в Таблица 6.

Таблица 6: Данни за неутрализиране на псевдотипизирани вирусоподобни частици (virus-like particle, VLP) за пълна секвенция или основни субституции на варианти на S протеина на SARS-CoV-2 от варианти, будещи безпокойство /интерес* с казиривимаб и имдевимаб самостоятелно или заедно

Линии със субституции в шиповия („spike“) протеин	Основни изследвани субституции	Намалена чувствителност към казиривимаб и имдевимаб заедно	Намалена чувствителност към казиривимаб самостоятелно	Намалена чувствителност към имдевимаб самостоятелно
В.1.1.7 (Алфа)	Цял S протеин ^а	без промяна ^д	без промяна ^д	без промяна ^д
В.1.351 (Бета)	Цял S протеин ^б	без промяна ^д	45 пъти	без промяна ^д
Р.1 (Гама)	Цял S протеин ^в	без промяна ^д	418 пъти	без промяна ^д
В.1.617.2 (Делта)	Цял S протеин ^ж	без промяна ^д	без промяна ^д	без промяна ^д
В.1.617.2/ АУ.3 (Делта)	L452R+T478K	без промяна ^д	без промяна ^д	без промяна ^д
АУ.1/АУ.2 (Делта [+K417N])	K417N+L452R + T478K ^г	без промяна ^д	9 пъти	без промяна ^д
АУ 4.2 (Делта)	Y145H+A222V + L452R+T478K	без промяна ^д	без промяна ^д	без промяна ^д
В.1.427/В.1.429 (Епсилон)	L452R	без промяна ^д	без промяна ^д	без промяна ^д
В.1.526 (Йота) ^е	E484K	без промяна ^д	25 пъти	без промяна ^д
В.1.617.1/В.1.617.3 (Капа)	L452R+E484Q	без промяна ^д	7 пъти	без промяна ^д
В.1.621/В.1.621.1 (Мю)	R346K, E484K, N501Y	без промяна ^д	23 пъти	без промяна ^д
С.37 (Ламбда)	L452Q+F490S	без промяна ^д	без промяна ^д	без промяна ^д
В.1.1.529/ВА.1 (Омикрон)	Цял S протеин ^з	> 1 013 пъти	> 1 732 пъти	> 754 пъти
ВА.1.1 (Омикрон)	Цял S протеин ^и	> 1 461 пъти	> 1 336 пъти	> 1 109 пъти
ВА.2 (Омикрон) ^й	Цял S протеин ^к	325 пъти	> 1 369 пъти	264 пъти
ВА.2.12.1 (Омикрон) ^й	Цял S протеин ^л	275 пъти	> 702 пъти	138 пъти
ВА.2.75 (Омикрон) ^й	Цял S протеин ^м	881 пъти	289 пъти	> 1 148 пъти
ВА.3 (Омикрон)	Цял S протеин ^н	> 1 457 пъти	> 1 259 пъти	> 900 пъти
ВА.4/ВА.5 (Омикрон) ^й	Цял S протеин ^о	201 пъти	> 653 пъти	54 пъти
ВА.4.6 (Омикрон) ^й	Цял S протеин ^п	> 1 611 пъти	> 687 пъти	> 1 148 пъти
ВQ.1 (Омикрон) ^й	Цял S протеин ^р	> 1 913 пъти	> 1 329 пъти	> 1 615 пъти
ВQ.1.1 (Омикрон) ^й	Цял S протеин ^с	> 1 368 пъти	> 1 171 пъти	> 1 377 пъти
ХВВ (Омикрон) ^й	Цял S протеин ^т	> 1 368 пъти	> 1 171 пъти	> 1 377 пъти

^а Изследвани са псевдотипизирани VLP, експресиращи целия шипов протеин на варианта В.1.1.7 (Алфа). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^б Изследвани са псевдотипизирани VLP, експресиращи целия шипов протеин на варианта В.1.351 (Бета). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^в Изследвани са псевдотипизирани VLP, експресиращи целия шипов протеин на варианта Р.1 (Гама). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^г За АУ.1: Изследвани са псевдотипизирани VLP, експресиращи целия шипов протеин на варианта. Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^д Без промяна: ≤ 5 пъти намаление на чувствителността.

^е Не всички изолати на линията Йота имат субституция E484K (към м. февруари 2021 г.).

* Изследвани са псевдотипизирани VLP, експресиращи целия шипов протеин на варианта B.1.617.2 (Делта). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N

³ Изследвани са псевдотипизирани VLP, експресиращи целия шипов протеин на варианта B.1.1.529/BA.1 (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: 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.

⁴ Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта BA.1.1 (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, R346K, 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

⁵ Показаните стойности представляват средната геометрична стойност от най-малко 3 повторни анализа.

⁶ Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта BA.2 (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: T19I, del24-26, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

⁷ Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта BA.2.12.1 (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452Q, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, S704L, N764K, D796Y, Q954H, N969K

⁸ Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта BA.2.75 (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, K147E, W152R, F157L, I210V, V213G, G257S, G339H, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

⁹ Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта BA.3 (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: A67V, H69del, V70del, T95I, G142D, V143del, Y144del, Y145del, N211del, L212I, G339D, S371F, S373P, S375F, D405N, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

¹⁰ Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта BA.4/BA.5 (Омикрон). BA.4 и BA.5 имат еднакви S протеинови секвенции. Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

¹¹ Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта BA.4.6 (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

¹² Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта BQ.1 (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

¹³ Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта BQ.1.1 (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

¹⁴ Изследвани са псевдотипизирани VLP с целия шипов протеин на варианта XBB (Омикрон). Във варианта са установени следните промени спрямо дивия тип шипов протеин: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, V83A, G142D, Y144-, H146Q, Q183E, V213E, G339H, R346T, L368I, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, V445P, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, F486S, F490S, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

*Варианти, бъдещи безпокойство/интерес, определени от Центъра за превенция и контрол на заразните болести (Centers for Disease Control and Prevention, CDC, 2021 г.) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Вижте Таблица 7 за подробен списък на автентичните варианти, бъдещи безпокойство/интерес на SARS-CoV-2, оценени за чувствителност към казиризимаб и имдевиимаб самостоятелно и заедно.

Таблица 7: Данни за неутрализиране на автентичните варианти на SARS-CoV-2, бъдещи безпокойство/интерес, с казирививааб и имдевимааб самостоятелно или заедно

Линии със субституция в шиповия („spike“) протеин	Намалена чувствителност към казирививааб и имдевимааб заедно	Намалена чувствителност към казирививааб самостоятелно	Намалена чувствителност към имдевимааб самостоятелно
V.1.1.7 (Алфа)	без промяна ^a	без промяна ^a	без промяна ^a
V.1.351 (Бета)	без промяна ^a	5 пъти	без промяна ^a
P.1 (Гама)	без промяна ^a	371 пъти	без промяна ^a
AY.1 (Делта)	без промяна ^a	без промяна ^a	без промяна ^a
V.1.617.1 (Капа)	без промяна ^a	6 пъти	без промяна ^a
V.1.617.2 (Делта)	без промяна ^a	без промяна ^a	без промяна ^a
C.37 (Ламбда)	без промяна ^a	без промяна ^a	без промяна ^a
V.1.621 (Мю)	без промяна ^a	без промяна ^a	без промяна ^a
BA.2 (Омикрон)	513 пъти	> 531 пъти	1 028 пъти
BA.2.12.1 (Омикрон)	239 пъти	> 531 пъти	1 081 пъти
BA.4 (Омикрон)	617 пъти	> 1 191 пъти	473 пъти

^a Без промяна: ≤ 5 пъти намаление на чувствителността.

Клинична ефикасност

Лечение на COVID-19

COV-2067 – Кохорта възрастни (на възраст ≥ 18 години)

COV-2067 е рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано клинично изпитване, оценяващо казирививааб и имдевимааб за лечение на участници с COVID-19 (симптоматично, като SARS-CoV-2 се открива чрез количествена полимеразна верижна реакция с обратна транскрипция [Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, RT-qPCR]), които не се нуждаят от допълнителен кислород и при които е бил повишен рискът от прогресия до тежка форма на заболяването.

Във фаза 3 Кохорта 1 на това изпитване участниците, които не са били ваксинирани преди това срещу SARS-CoV-2, са рандомизирани в рамките на 7 дни от появата на симптомите да получават единична интравенозна инфузия 600 mg казирививааб и 600 mg имдевимааб ($n = 1\,347$), 1 200 mg казирививааб и 1 200 mg имдевимааб ($n = 2\,036$) или плацебо ($n = 2\,009$).

Участниците във фаза 3 Кохорта 1 имат най-малко един описан в протокола рисков фактор за развитие на тежка форма на COVID-19 (те включват възраст > 50 години, затлъстяване, определено като ИТМ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, сърдечносъдово заболяване, включително хипертония, хронично белодробно заболяване, включително астма, захарен диабет тип 1 и 2, хронична бъбречна болест, включително пациенти на диализа, хронично чернодробно заболяване, бременност и имunosупресирани пациенти). Медианата на възрастта е 50 години (като 13,1% от участниците са на възраст 65 или повече години) и 51,4% от участниците са жени. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването са добре балансирани в групите на лечение с казирививааб и имдевимааб, и плацебо.

Първичната крайна точка е процентът участници с ≥ 1 хоспитализация, свързана с COVID-19, или смърт по каквато и да е причина до Ден 29.

Таблица 8: Резюме на резултати за първичната крайна точка от фаза 3 на проучване COV-2067

	1 200 mg i.v.	Плацебо	2 400 mg i.v.	Плацебо
	n = 1 192	n = 1 193	n = 1 812	n = 1 790
mFAS пациенти с ≥ 1 хоспитализация, свързана с COVID-19, или смърт до Ден 29				
Намаление на риска	72,5 % ($p < 0,0001$)		70,9 % ($p < 0,0001$)	
Брой пациенти със събития	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4%)

mFAS: модифицираната цяла група за анализ включва участниците с положителен SARS-CoV-2 с RT-qPCR резултат от назофарингеални (NP) тампонни проби при рандомизирането и с най-малко един рисков фактор за тежка форма на COVID-19.

Медианата на времето до отзвучаване на симптомите според ежедневните записите в дневника за специфични симптоми в клиничното изпитване е намалена от 13 дни с плацебо на 10 дни с двете дози казиривимаб и имдевимаб ($p < 0,0001$).

COV-2067 – Педиатрична кохорта (на възраст < 18 години)

В кохорта 2 на това изпитване 206 участници на възраст под 18 години с поне един рисков фактор за развитие на тежка форма на COVID-19 са рандомизирани да получават единична интравенозна инфузия казиривимаб и имдевимаб в доза 1 200 mg (или еквивалентна доза според телесното тегло; $n = 129$), казиривимаб и имдевимаб в доза 2 400 mg (или еквивалентна доза според телесното тегло; $n = 75$) или плацебо ($n = 2$). След предварително определения междинен анализ при възрастни пациенти рамото на плацебо е премахнато.

Медианата на възрастта е 11 години (като 50% от участниците са на възраст под 12 години),

Крайните точки за ефикасност са описателни и оценени при участници с положителен резултат за SARS-CoV-2 RT-qPCR, получен от NP тампонни проби при рандомизацията. В педиатричната кохорта няма смъртни случаи или хоспитализации, свързани с COVID-19.

RECOVERY

RECOVERY е многоцентрово, рандомизирано, контролирано проучване с открита платформа, което се провежда понастоящем, оценяващо ефикасността и безопасността на потенциални лечения на хоспитализирани участници с COVID-19. RECOVERY включва хоспитализирани участници, които не получават кислородна терапия, на ниско- или високопоточна кислородна терапия, на неинвазивна или инвазивна вентилация и ЕСМО. В това изпитване 9 785 участници в Обединеното кралство (UK) са рандомизирани да получават единична i.v. инфузия с 4 000 mg казиривимаб и 4 000 mg имдевимаб плюс обичайно лечение ($n=4\,839$) или само обичайното стандартно лечение ($n=4\,946$; наричано по-долу само обичайно лечение). Участниците могат да получат между 0 и 4 лечения в допълнение към обичайното стандартно лечение.

Участниците имат клинично подозирана или лабораторно потвърдена инфекция със SARS-CoV-2 и са включени независимо от необходимостта от респираторна поддръжка. Изходните резултати от серологичното изследване са използвани за определяне на популациите за анализ.

На изходно ниво средната възраст е 62 години (като са включени 30% участници на възраст на и над 70 години, 11 юноши на възраст ≥ 12 и < 18 години) и 63% от участниците са мъже. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването са добре балансирани в групите на лечение с казиривимаб и имдевимаб и само с обичайно лечение. Участниците са били включени в проучването, когато вариантът B.1.1.7 (алфа) е бил доминиращият вариант в Обединеното кралство. Респираторната поддръжка, получена от участниците, включва 7% без допълнителен кислород, 61% с обикновена кислородна маска, 26% на неинвазивна вентилация и 6% на инвазивна вентилация (включително 17 участници на ЕСМО). При участници, които са

били серонегативни на изходно ниво, 10% са били без допълнителен кислород на изходно ниво, 66% са били с обикновена кислородна маска, 21% са били на неинвазивна вентилация и 2% са били на инвазивна вентилация (включително един участник на ЕСМО). Приблизително 94% от всички рандомизирани участници получават кортикостероиди като част от основното стандартно лечение.

Първичната крайна точка е 28-дневна смъртност по каквато и да е причина при всички рандомизирани участници, които са серонегативни на изходно ниво. Резултатите са показани в Таблица 9.

Таблица 9: Обобщение на резултатите за първичната крайна точка в проучване RECOVERY

	4 000 mg казирививамаб и 4 000 mg имдевивамаб (интравенозно) плюс обичайно лечение	Само обичайно лечение
	n=1 633	n=1 520
28-дневна смъртност по каквато и да е причина при серонегативни участници		
Брой участници със смърт по каквато и да е причина (%)	396 (24 %)	452 (30 %)
Съотношение на честотите (95 % CI)	0,79 (0,69 – 0,91) (p=0,0009)	

При серопозитивни участници 28-дневната смъртност по каквато и да е причина е била 16% (410/2 636) в групата на казирививамаб+имдевивамаб, спрямо 15 % (384/2 636) при групата само на обичайно лечение (съотношение на честотите: 1,09 [95 % CI: 0,94, 1,25]).

При серонегативни участници на възраст ≥ 80 години 28-дневната смъртност по каквато и да е причина е била 54,5 % (126/231) в групата на казирививамаб+имдевивамаб спрямо 57,5 % (134/233) при групата само на обичайно лечение (съотношение на честотите: 0,97 [95 % CI: 0,76, 1,25]).

Статистическото тестване на вторичната крайна точка е извършено извън йерархията и поради това се счита за описателно.

Вторичната крайна точка, изписване на живи пациенти от болницата в рамките на 28 дни, е по-честа при популацията на всички рандомизирани серонегативни участници, лекувани с казирививамаб и имдевивамаб, в сравнение само с обичайно лечение (64 % спрямо 58 %; съотношение на честотите 1,19 [95 % CI: 1,09, 1,31]), като медианата на продължителността на престоя в болница е с 4 дни по-кратка (13 дни спрямо 17 дни).

При популацията на всички рандомизирани серонегативни участници, които не са на инвазивна механична вентилация на изходно ниво, лечението с казирививамаб и имдевивамаб е свързано с по-нисък риск от прогресия към съставната крайна точка - инвазивна механична вентилация или смърт (31 % спрямо 37 %, коефициент на риск 0,83 [95 % CI: 0,75, 0,92]).

COV-2066

COV-2066 е рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано клинично изпитване, оценяващо казирививамаб и имдевивамаб за лечение на хоспитализирани участници с COVID-19 на устройство с нисък поток кислород (напр. чрез лицева маска или назална канюла) или без допълнителен кислород. В това изпитване фаза 2/3 1 197 участници са имали положителен SARS CoV 2 RT-qPCR резултат на изходно ниво и са рандомизирани 1:1:1 за получаване на единична интравенозна инфузия от 1 200 mg казирививамаб и 1 200 mg имдевивамаб (n=406), 4 000 mg казирививамаб и 4 000 mg имдевивамаб (n=398) или плацебо (n=393), като всички участници получават казирививамаб и имдевивамаб или плацебо в допълнение към обичайното лечение за COVID-19. Общият размер на извадката е по-малък от очакваното поради ранното завършване

на проучването след няколко месеца на ниска честота на набиране на участници. Като цяло са наблюдавани подобни ефекти при пациентите без допълнителен кислород или на устройство с нисък поток кислород за казиривимаб и имдевимаб 2 400 mg и казиривимаб и имдевимаб 8 000 mg, което показва липса на доза-ефект в тази популация. При анализ за ефикасност тези дозови групи са обединени при сравнението с групата на плацебо.

На изходно ниво медианата на възрастта е 62 години (като 44 % от участниците са на възраст на или над 65 години) и 54 % от участниците са мъже, 43 % от участниците са серонегативни, 48 % са серопозитивни и 9 % имат неизвестен серологичен статус. Респираторната поддръжка на изходно ниво, получавана от участниците, включва 44 % без допълнителен кислород и 56 % на апарат с нисък поток кислород. Преди рандомизирането, приблизително 33 % от участниците получават ремдесивир, а 50 % получават системни кортикостероиди като част от обичайното лечение. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването са добре балансирани в групите на лечение с казиривимаб и имдевимаб, и плацебо.

Първичната крайна точка за вирусологична ефикасност е претеглена по време средна (time weighted average, TWA) дневна промяна спрямо изходното ниво на вирусния товар ($\log_{10}$ копия/ml) до Ден 7, измерена чрез RT-qPCR в NP тампонни проби, при участниците, които са серонегативни и имат положителен SARS-CoV-2 RT-qPCR резултат на изходно ниво. Лечението с казиривимаб и имдевимаб в обединената група с различните дози води до статистически значимо намаление на средната стойност на LS на вирусния товар ($\log_{10}$ копия/ml) в сравнение с плацебо (-0,28 $\log_{10}$ копия/ml/ден за казиривимаб и имдевимаб; $p=0,0172$).

Първичната клинична крайна точка е процентът на участниците, които са починали или са преминали на механична вентилация, сред участниците с положителен SARS-CoV-2 RT-qPCR резултат.

Лечението с казиривимаб и имдевимаб в обединената група с различните дози води до намален процент участници с голям вирусен товар, които са починали или са преминали на механична вентилация от ден 6 до ден 29, но крайната точка не постига статистическа значимост (намаление на относителния риск [RRR] 25,5 % [95 % CI: -16,2 %, 52,2 %]; $p=0,2048$).

Лечението с казиривимаб и имдевимаб в обединената група с различните дози води до 47,1 % RRR (95 % CI: 10,2 %, 68,8 %) в дела на серонегативните участници, които са починали или са преминали на механична вентилация от ден 6 до ден 29.

В *post hoc* анализ на всички рандомизирани серонегативни участници на възраст ≥ 80 години, смъртността по каквато и да е причина от ден 1 до ден 29 е била 18,1 % (19/105 участници) в групата на казиривимаб+имдевимаб (обединена група), спрямо 30,0 % (18/60 участници) в групата с плацебо (съотношение на честотите 0,60 [95 % CI: 0,34, 1,06]).

Профилактика на COVID-19

COV-2069 е рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано клинично изпитване, в което се сравнява 600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб, приложени подкожно, с плацебо за профилактика на COVID-19 при асимптоматични лица, контактни в домакинството на лица със симптоми, инфектирани със SARS-CoV-2 (индексни случаи). Участниците не са били ваксинирани преди това срещу SARS-CoV-2.

Участниците са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават казиривимаб и имдевимаб или плацебо в рамките на 96 часа от вземането на проба от първия индексен случай с положителен резултат (RT-qPCR) за SARS-CoV-2.

Рандомизираните участници с отрицателен резултат от изследването за SARS-CoV-2 RT-qPCR на изходно ниво са разпределени в Кохорта А, а тези с положителен резултат от изследването за SARS-CoV-2 RT-qPCR са разпределени в Кохорта В.

Кохорта А

Популацията за първичен анализ включва участници, които са SARS-CoV-2 RT-qPCR отрицателни и серонегативни на изходно ниво. Участниците, които са серопозитивни или които имат неопределени/липсващи серологични данни на изходно ниво, са изключени от първичния анализ за ефикасност.

При популацията за първичен анализ на изходно ниво медианата на възрастта е 44 години (като 9% от участниците са на възраст 65 или повече години) и 54% от участниците са жени. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването са добре балансирани в групите на лечение с казиривимаб и имдевимаб, и плацебо.

Първичната крайна точка е процентът участници, които развиват симптоматичен COVID-19, потвърден с RT-qPCR, до Ден 29. Установено е статистически значимо 81% намаление на риска от развитие на COVID-19 при лечение с казиривимаб и имдевимаб спрямо плацебо. В анализ на чувствителността, включващ всички участници с отрицателен RT-qPCR на изходно ниво, независимо от изходния серологичен статус, е отбелязано 82% статистически значимо понижение на риска от развитие на COVID-19 при лечение с казиривимаб и имдевимаб в сравнение с плацебо.

Таблица 10: Първичен анализ при Проучване COV-2069, Кохорта А

	Казиривимаб и имдевимаб (единична доза 1 200 mg)	Плацебо
Популация за първичен анализ: серонегативни на изходно ниво	n = 753	n = 752
Риск от COVID-19		
До Ден 29 (първична крайна точка)		
Некоригирано намаление на риска (Коригирано съотношение на шансовете, р-стойност) ¹	81% (0,17; p < 0,0001)	
Брой лица със събития	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

¹ Доверителният интервал (CI) с р-стойността се основава на вероятностното съотношение (съотношение на шансовете) (група на казиривимаб и имдевимаб спрямо група на плацебо), като е използван логистичен регресионен модел с фиксираните категорични ефекти за групата на лечение, възрастовата група (възраст в години: ≥ 12 до < 50 и ≥ 50) и региона (САЩ спрямо държави извън САЩ).

Кохорта В

Популацията за първичен анализ включва безсимптомни участници, които са SARS-CoV-2 RT-qPCR позитивни и серонегативни на изходно ниво.

При популацията за първичен анализ на изходно ниво медианата на възрастта е 40 години (като 11% от участниците са на възраст 65 или повече години) и 55% от участниците са жени. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването са добре балансирани в групите на лечение с казиривимаб и имдевимаб, и плацебо.

Първичната крайна точка за ефикасност е процентът участници, които развият COVID-19, потвърден с RT-qPCR, до Ден 29. Установено е 31% намаление на риска от развитие на COVID-19 при лечение с казиривимаб и имдевимаб спрямо плацебо. При анализ на чувствителността, който включва всички RT-qPCR положителни участници на изходно ниво, независимо от изходния серологичен статус, има 35% намаление на риска от COVID-19, потвърдено с RT-qPCR, при лечение с казиривимаб и имдевимаб в сравнение с плацебо.

Таблица 11: Първичен анализ при Проучване COV-2069, Кохорта В

	казиривимаб и имдевимаб (единична доза 1 200 mg)	Плацебо
Популация за първичен анализ: серонегативни на изходно ниво	n = 100	n = 104
Риск от COVID-19		
Общо намаление на риска до Ден 29 (първична крайна точка)		
Некоригирано намаление на риска (Коригирано съотношение на шансовете, р-стойност) ¹	31% (0,54; p = 0,0380)	
Брой лица със събития	29 (29 %)	44 (42,3 %)

¹ Доверителният интервал (CI) с р-стойността се основава на вероятностното съотношение (съотношение на шансовете) (група на казиривимаб и имдевимаб спрямо група на плацебо), като е използван логистичен регресионен модел с фиксирани категориични ефекти за групата на лечение, възрастовата група (възраст в години: ≥ 12 до < 50 и ≥ 50) и региона (САЩ спрямо държави извън САЩ).

5.2 Фармакокинетични свойства

Както казиривимаб, така и имдевимаб проявяват линейна и пропорционална на дозата ФК при интравенозно (150 до 4 000 mg за всяко моноклонално антитяло) и подкожно (300 и 600 mg за всяко моноклонално антитяло) приложение в дозовия диапазон, оценен в клиничните проучвания.

Средната максимална концентрация (C_{max}), площта под кривата концентрация-време от 0 до 28 дни (AUC_{0-28}) и концентрацията 28 дни след прилагане (C_{28}) на казиривимаб и имдевимаб са сравними както след единична интравенозна доза 1 200 mg (600 mg за всяко моноклонално антитяло) (182,7 mg/l, 1 754,9 mg.дневно/l, 37,9 mg/l, съответно за казиривимаб, и 181,7 mg/l, 1 600,8 mg.дневно/l, 27,3 mg/l, съответно за имдевимаб), така и след единична подкожна доза 1 200 mg (600 mg за всяко моноклонално антитяло) (52,5 mg/l, 1 121,7 mg.дневно/l, 30,5 mg/l, съответно за казиривимаб, и 49,2 mg/l, 1 016,9 mg.дневно/l, 25,9 mg/l, съответно за имдевимаб).

При интравенозната схема на лечение с 8 000 mg (4 000 mg от всяко моноклонално антитяло) на пациенти, които се нуждаят от допълнителен кислород, средната максимална концентрация (C_{max}), площта под кривата концентрация-време от 0 до 28 дни (AUC_{0-28}) и концентрацията 28 дни след приложението (C_{28}) за казиривимаб и имдевимаб са 1 046 mg/l, 9280 mg.ден/l, 165,2 mg/l съответно за казиривимаб и 1 132 mg/l, 8789 mg.ден/l, 136,2 mg/l съответно за имдевимаб след единична интравенозна доза.

При схемите за преекспозиционна профилактика с интравенозни и подкожни дози при приложение веднъж месечно по 300 mg казиривимаб и имдевимаб след начална (натоварваща) доза от по 600 mg казиривимаб и имдевимаб, медианите на прогнозните най-ниските серумни концентрации на казиривимаб и имдевимаб в стационарно състояние са сходни с наблюдаваните средни концентрации в серума на Ден 29 след единична подкожна доза казиривимаб и имдевимаб 1 200 mg (600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб).

Абсорбция

Казирививааб и имдевимааб, приложени като единична интравенозна доза водят до максимални серумни концентрации в края на инфузията. Изчислените медиани (диапазон) на времето за достигане на максимална серумна концентрация на казирививааб и имдевимааб (T_{max}) след единична подкожна доза 600 mg за всяко моноклонално антитяло са 6,7 (диапазон 3,4 – 13,6) дни и 6,6 (диапазон 3,4 – 13,6) дни съответно за казирививааб и имдевимааб. След единична подкожна доза 600 mg за всяко моноклонално антитяло, казирививааб и имдевимааб имат бионаличност, определена съответно на 71,8 % и 71,7 %.

Разпределение

Общият обем на разпределение, определен чрез популационен фармакокинетичен анализ, е бил 7,072 l и 7,183 l съответно за казирививааб и имдевимааб.

Биотрансформация

Като човешки моноклонални IgG1 антитела, се очаква казирививааб и имдевимааб да се разградят до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболни пътища по същия начин като ендогенните IgG.

Елиминиране

Средният (5-ти, 95-ти персентил) серумен елиминационен полуживот след доза 600 mg за всяко моноклонално антитяло е 29,8 (16,4; 43,1) дни и 26,2 (16,9; 35,6) дни съответно за казирививааб и имдевимааб. Средният (5-ти, 95-ти персентил) клирънс на казирививааб и имдевимааб е съответно 0,188 (0,11; 0,30) и 0,227 (0,15; 0,35).

При пациентите, които се нуждаят от допълнителен кислород, средният (5-ти, 95-ти персентил) серумен елиминационен полуживот след доза 4 000 mg на всяко моноклонално антитяло е 21,9 (12,4; 36,9) дни и 18,8 (11,7; 29,4) дни съответно за казирививааб и имдевимааб. Средният (5-ти, 95-ти персентил) клирънс на казирививааб и имдевимааб е съответно 0,303 (0,156; 0,514) и 0,347 (0,188; 0,566).

Старческа възраст

При популационния ФК анализ възрастта (от 18 до 96 години) не е установена като значима ковариата по отношение на ФК на казирививааб и имдевимааб.

Бъбречно увреждане

Не се очаква казирививааб и имдевимааб да претърпят значително бъбречно елиминиране поради тяхното молекулно тегло (> 69 kDa).

Чернодробно увреждане

Не се очаква казирививааб и имдевимааб да претърпят значително чернодробно елиминиране.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на казирививааб и имдевимааб след интравенозно или подкожно приложение е изследвана в педиатричната популация, във възрастовия диапазон от раждането до < 18 годишна възраст при неинфектирани участници, нехоспитализирани пациенти, инфектирани със SARS-CoV-2, или при контактни на лица, инфектирани със SARS-CoV-2 в битови условия, както и при хоспитализирани пациенти, инфектирани със SARS-CoV-2, като са използвани популационни фармакокинетични данни. Фармакокинетичните свойства на казирививааб и на имдевимааб при юноши и деца, които не се нуждаят от допълнителен кислород, са показани в Таблица 12.

Таблица 12: Фармакокинетични свойства на казиривимаб и имдевивамаб при юноши и деца, които не се нуждаят от допълнителен кислород

Параметър	Казиривимаб	Имдевивамаб
Подкожна бионаличност (%)	~89	~86
Среден терминален полуживот (дни) (90 % CI)	35,5 (14; 57)	29,1 (16; 42,1)
Среден клирънс (l/ден) (5-ти, 95-ти персентил)	0,125 (0,04; 0,23)	0,157 (0,06; 0,28)

Препоръчаните в Таблица 1 интравенозни дози на базата на теглото за пациенти, които не се нуждаят от допълнителен кислород, се очаква да доведат до експозиции при юноши и деца, сравними с тези при възрастни, които получават 1 200 mg интравенозна доза Ronapreve (600 mg казиривимаб и 600 mg имдевивамаб).

Прогнозната системна експозиция (C_{28} , C_{max} и AUC_{d28}) след интравенозно приложение на казиривимаб и имдевивамаб при препоръчителните дози при юноши и деца на възраст 2 години и с тегло най-малко 10 kg, които не се нуждаят от допълнителен кислород, е показана в Таблица 13.

Таблица 13: Прогнозна системна експозиция на казиривимаб и имдевивамаб при юноши и деца на възраст на и над 2 години и с тегло ≥ 10 kg, които не се нуждаят от допълнителен кислород.

Популация	i.v. доза (на mAb)	Показатели на експозиция	Казиривимаб (средна стойност $\pm$ SD)	Имдевивамаб (средна стойност $\pm$ SD)
Възрастни ≥ 40 kg	600 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*ден/l)	1 664,0 $\pm$ 451,2	1 518,7 $\pm$ 410,6
		C_{28} (mg/l)	33,8 $\pm$ 12,2	27,5 $\pm$ 10,7
		C_{max} (mg/l)	166,2 $\pm$ 64,9	167,7 $\pm$ 64,5
Педиатрия ≥ 20 до < 40 kg	270 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*ден/l)	1 657,5 $\pm$ 303,4	1 512,5 $\pm$ 271,5
		C_{28} (mg/l)	38,5 $\pm$ 8,2	31,6 $\pm$ 7,6
		C_{max} (mg/l)	151,4 $\pm$ 52,4	151,5 $\pm$ 51,8
Педиатрия ≥ 10 до < 20 kg	155 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*ден/l)	1 502,9 $\pm$ 251,3	1 371,7 $\pm$ 224,4
		C_{28} (mg/l)	37,0 $\pm$ 6,7	30,6 $\pm$ 6,3
		C_{max} (mg/l)	133,4 $\pm$ 44,4	132,8 $\pm$ 43,6

AUC_{0-28} = площ под кривата плазмена концентрация-време за 28-дневен интервал след приложение; C_{28} = плазмена концентрация на Ден 28 след единична доза; C_{max} = максимална

плазмена (пикова) концентрация за 28-дневен интервал след приложение; i.v. = интравенозно; mAb = моноклонално антитяло; SD = стандартно отклонение.

Фармакокинетиката на казиривимаб и имдевимаб при педиатрични пациенти, които се нуждаят от допълнителен кислород, не са установени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност, генотоксичност и репродуктивна токсичност с казиривимаб и имдевимаб. Не се очаква антитела като казиривимаб и имдевимаб да проявят генотоксичен или канцерогенен потенциал. В проучвания на тъканна кръстосана реактивност с казиривимаб и имдевимаб при използване на тъкани от възрастни хора и маймуни, и човешки фетални тъкани не се открива свързване.

В едно токсикологично проучване при дългоопашати макаци са наблюдавани чернодробни находки, които не са нежелани реакции (незначителни преходни повишения на AST и ALT).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат
полисорбат 80 (E 433)
захароза
вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон: 2 години

Комбинирана опаковка с многодозови флакони 1 332 mg

След първоначално пробиване: Ако не се употреби незабавно, продуктът във флакона може да се съхранява в продължение на 16 часа на стайна температура до 25 °C или за не повече от 48 часа в хладилник (2 °C до 8 °C). След това време условията за съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя.

Разреден разтвор за интравенозно приложение

Разтворът във флакона трябва да се разрежда преди приложение. Приготвеният инфузионен разтвор е предназначен за незабавно използване. Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване в продължение на 20 часа при стайна температура (до 25 °C) и 72 часа при 2 °C до 8 °C. От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия. Ако е съхраняван в хладилник, оставете инфузионния сак да достигне стайна температура за приблизително 30 минути преди приложение.

Съхранение на спринцовки за подкожно приложение

Приготвените спринцовки трябва да се използват незабавно. Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване в продължение на 24 часа при стайна температура (до 25 °C) и 72 часа при 2 °C до 8 °C. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако приготвянето е извършено при контролирани и валидирани асептични условия. Ако са съхранявани в хладилник, оставете спринцовките да достигнат стайна температура за приблизително 10 - 15 минути преди приложение.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да не се замразява.

Да не се разклаща.

Съхранявайте флаконите в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ronapreve се доставя във флакони 20 ml от безцветно стъкло тип 1.

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg инжекционен/инфузионен разтвор, многодозови флакони

Всяка картонена опаковка съдържа 1 флакон от всяко анти тяло:

Опаковка от два флакона от 20 ml от безцветно стъкло тип 1, със запушалки от бутилова гума, съдържаща един флакон с 11,1 ml 1 332 mg казиривимаб разтвор и един флакон с 11,1 ml 1 332 mg имдевимаб разтвор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на интравенозна инфузия

Ronapreve трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника:

1. Извадете флаконите с казиривимаб и имдевимаб от хладилника и ги оставете да достигнат стайна температура за приблизително 20 минути преди приготвяне.
 - Да не се излагат на директна топлина.
 - Да не се разклащат флаконите.
2. Преди приложение проверете визуално флаконите с казиривимаб и имдевимаб за видими частици и промяна на цвета. Ако се наблюдава нещо такова, флаконът трябва да се изхвърли и да се замени с нов.
 - Разтворът във всеки флакон трябва да бъде бистър до слабо опалесцентен, безцветен до бледожълт.
3. Вземете предварително напълнен сак за интравенозна инфузия (направен от поливинилхлорид [PVC] или полиолефин [PO]), съдържащ 50 ml, 100 ml, 150 ml или 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.
4. Като използвате стерилна спринцовка и игла, изтеглете подходящия обем казиривимаб и имдевимаб от всеки съответен флакон и инжектирайте в предварително напълнения инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5 %) инжекционен разтвор (вж. точка 4.2, Таблици 1, 2 и 3).
5. Внимателно размесете инфузионния сак чрез обръщане. Да не се разклаща.
6. Ronapreve не съдържа консерванти и поради това разределеният инфузионен разтвор трябва да се приложи незабавно.

Приложение чрез интравенозна инфузия

- Подгответе препоръчаните материали за инфузия:
 - инфузионна система от поливинилхлорид (PVC), от PVC, с покритие от полиетилен (PE), или от полиуретан (PU).
 - Вграден или добавен филтър 0,2 µm до 5 µm от полиетерсулфон, полисулфон или полиамид за интравенозно приложение.
- Прикрепете инфузионната система към интравенозния сак.
- Обезвъздушете инфузионната система.
- Приложете цялото количество инфузионен разтвор в сака чрез помпа или гравитационно през интравенозна система, съдържаща стерилен вграден или добавен филтър 0,2 µm до 5 µm от полиетерсулфон, полисулфон или полиамид за интравенозно приложение.
- Приготвеният инфузионен разтвор не трябва да се прилага едновременно с друг лекарствен продукт. Съвместимостта на казиризимаб и имдевимаб инжекционен разтвор с интравенозни разтвори и други лекарствени продукти освен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5 %) инжекционен разтвор е неизвестна.
- След завършване на инфузията промийте системата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5 %) инжекционен разтвор, за да се гарантира доставянето на необходимата доза.
- Пациентите трябва да се наблюдават след интравенозна инфузия в съответствие с местната медицинска практика.

Приготвяне за подкожна инжекция

Извадете флаконите с казиризимаб и имдевимаб от хладилника и ги оставете да достигнат стайна температура за приблизително 20 минути преди приготвяне.

Да не се излагат на директна топлина.

Да не се разклащат флаконите.

Преди приложение проверете визуално флаконите с казиризимаб и имдевимаб за видими частици и промяна на цвета. Ако се наблюдава нещо такова, флаконът трябва да се изхвърли и да се замени с нов. Разтворът във всеки флакон трябва да бъде бистър до слабо опалесцентен, безцветен до бледожълт.

1. Ronapreve трябва да се приготви, като се използват подходящият брой спринцовки (вж. точка 4.2, Таблица 4). Пригответе спринцовки от полипропилен 3 ml или 5 ml с луер-конектор и игли за прехвърляне 21G.
2. Като използвате стерилна спринцовка и игла, изтеглете подходящия обем казиризимаб и имдевимаб от всеки съответен флакон във всяка спринцовка (вж. точка 4.2, Таблица 4) за общо 4 спринцовки за комбинираната обща доза 1 200 mg и общо 2 спринцовки за комбинираната обща доза 600 mg. Съхранявайте останалото количество от продукта според указанията в точка 6.3.
3. Заменете иглата за прехвърляне 21G с игла за подкожна инжекция 25G или 27G.
4. Този продукт не съдържа консерванти и поради това приготвените спринцовки трябва да се използват незабавно. Ако незабавно приложение не е възможно, съхранявайте приготвените спринцовки с казиризимаб и имдевимаб при 2 °C до 8 °C за не повече от 72 часа и на стайна температура до 25 °C за не повече от 24 часа. Ако са в хладилник, оставете спринцовките да достигнат стайна температура за приблизително 10 - 15 минути преди приложение.

Приложение чрез подкожна инжекция

- За приложение на доза Ronapreve 1 200 mg (600 mg казиризимаб и 600 mg имдевимаб), вземете 4 спринцовки (вж. точка 4.2, Таблица 4) и се подгответе за подкожно инжектиране.

- За приложение на доза Ronapreve 600 mg (300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб), вземете 2 спринцовки (вж. точка 4.2, Таблица 4) и се подгответе за подкожно инжектиране.
- В зависимост от обема поставете подкожните инжекции последователно, на различни места по тялото (в горната част на бедрата, външната част на мишниците или корема, като избягвате участък от 5 cm около пъпа и талията).

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Следните точки относно употребата и изхвърлянето на спринцовки и други остри предмети трябва да се спазват стриктно:

- Иглите и спринцовките никога не трябва да се използват повторно.
- Поставете всички използвани игли и спринцовки в контейнер за остри предмети (непробиваем контейнер за отпадъци).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1601/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 ноември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Lonza Manufacturing LLC
1000 Нов Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Съединени щати

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

● **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

● **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – за флакони за еднократна употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ronapreve 300 mg + 300 mg инжекционен/инфузионен разтвор
казиривимаб/имдевимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Един флакон съдържа 300 mg/2,5 ml казиривимаб (120 mg/ml).
Един флакон съдържа 300 mg/2,5 ml имдевимаб (120 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, захароза, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен/инфузионен разтвор
300 mg/2,5 ml
2 флакона от 2,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
За интравенозно или подкожно приложение
При i.v. приложение казиривимаб и имдевимаб трябва да се прилагат заедно
При s.c. приложение казиривимаб и имдевимаб трябва да се прилагат последователно
Само за еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Да не се разклащат флаконите.
Съхранявайте флаконите във външната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1601/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН С КАЗИРИВИМАБ - флакон за еднократна употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ronapreve 300 mg + 300 mg инжекционен/инфузионен разтвор
казиривимаб
i.v./s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

300 mg/2,5 ml

6. ДРУГО

Трябва да се прилага с имдевимаб

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**
ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН С ИМДЕВИМАБ - флакон за еднократна употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ronapreve 300 mg + 300 mg инжекционен/инфузионен разтвор
имдевимаб
i.v./s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

300 mg/2,5 ml

6. ДРУГО

Трябва да се прилага с казиривимаб

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – за многодозови флакони

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg инжекционен/инфузионен разтвор
казиривимаб/имдевимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Един многодозов флакон съдържа 1 332 mg/11,1 ml казиривимаб (120 mg/ml).
Един многодозов флакон съдържа 1 332 mg/11,1 ml имдевимаб (120 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, захароза, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен/инфузионен разтвор
1 332 mg/11,1 ml
2 многодозови флакона от 11,1 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
За интравенозно или подкожно приложение
При i.v. приложение казиривимаб и имдевимаб трябва да се прилагат заедно
При s.c. приложение казиривимаб и имдевимаб трябва да се прилагат последователно

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Да не се разклащат флаконите.
Съхранявайте флаконите във външната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1601/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН С КАЗИРИВИМАБ – многодозов флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg инжекционен/инфузионен разтвор
казирививимаб
i.v./s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 332 mg/11,1 ml

6. ДРУГО

Трябва да се прилага с имдевимаб

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН С ИМДЕВИМАБ – многодозов флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg инжекционен/инфузионен разтвор
имдевимаб
i.v./s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 332 mg/11,1 ml

6. ДРУГО

Трябва да се прилага с казиривимаб

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Ronapreve 300 mg + 300 mg инжекционен/инфузионен разтвор казиривимаб (*casirivimab*) и имдевимаб (*imdevimab*)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ronapreve и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Ronapreve
3. Как ще Ви се прилага Ronapreve
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Ronapreve
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ronapreve и за какво се използва

Какво представлява Ronapreve

Ronapreve се състои от активните вещества казиривимаб и имдевимаб. Казиривимаб и имдевимаб са вид протеини, наречени „моноклонални антитела“.

За какво се използва Ronapreve

Ronapreve се използва за лечение на възрастни, юноши и деца на възраст от 2 години, с тегло най-малко 10 kg, с COVID-19, които не се нуждаят от кислород за лечение на COVID-19 и които са изложени според оценката на лекаря на повишен риск от влошаване на заболяването до тежка форма.

Ronapreve се използва за лечение на COVID-19 при възрастни и юноши от 12-годишна възраст, с тегло най-малко 40 kg, за които е необходим кислород за лечението на COVID-19 и които имат отрицателен тест за антитела (протеини в защитната система на организма) срещу COVID-19.

Ronapreve се използва за предотвратяване на COVID-19 при възрастни и юноши на възраст от 12 години, с тегло най-малко 40 kg.

Как действа Ronapreve

Ronapreve се прикрепя към протеин на повърхността на коронавируса, наречен „шипов протеин“. Това спира навлизането на вируса в клетките и разпространението му между клетките.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Ronapreve

Не трябва да Ви се прилага Ronapreve

- ако сте алергични към казирививаиб, имдевимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако това се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра възможно най-скоро.

Предупреждения и предпазни мерки

- Това лекарство може да предизвика алергични реакции или реакции, появяващи се след инфузията или инжекцията. Признаците на тези реакции са изброени в точка 4. Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите някои от тези признаци или симптоми.
- Това лекарство съдържа 2,5 mg полисорбат 80 във всеки флакон 300 mg/2,5 ml казирививаиб и 300 mg/2,5 ml имдевимаб, които са еквивалентни на 1 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате установени алергии.

Деца и юноши

- Не давайте това лекарство на деца под 2-годишна възраст или с тегло под 10 kg.
- Не давайте това лекарство на деца под 12-годишна възраст или на юноши, които са с тегло под 40 kg, на които е необходим кислород за лечението на COVID-19.
- Не давайте това лекарство на деца под 12-годишна възраст или на юноши, които са с тегло под 40 kg, за предотвратяване на COVID-19.

Други лекарства и Ronapreve

Преди да Ви се приложи Ronapreve, трябва да кажете на Вашия лекар или на медицинската сестра, които ще Ви го прилагат, за всички други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали.

След като Ви е приложен Ronapreve:

- кажете на лекаря, медицинската сестра или на фармацевта, че сте лекувани с това лекарство за лечение или профилактика на COVID-19
- кажете на лекаря, медицинската сестра или фармацевта, че сте лекувани с това лекарство, ако Ви ваксинират срещу COVID-19.

Бременност и кърмене

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако сте бременна или е възможно да сте бременна.

- Това е така, защото няма достатъчно информация, за да е сигурно, че това лекарство е безопасно за употреба при бременност.
- Това лекарство ще се приложи само ако потенциалните ползи от лечението надхвърлят потенциалните рискове за майката и детето преди да се роди.

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако кърмите.

- Това е така, защото все още не е известно дали това лекарство преминава в кърмата при хора или какви ефекти може да има върху бебето или образуването на кърма.
- Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да продължите да кърмите или да започнете лечение с това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква това лекарство да повлияе способността Ви за шофиране.

3. Как ще Ви се прилага Ronapreve

Какво количество ще се приложи

Препоръчителната доза за лечение на COVID-19 ще зависи от теглото Ви и от тежестта на Вашето заболяване.

Препоръчителната доза за лечение на COVID-19 при възрастни, юноши и деца, които не се нуждаят от кислородна терапия, е:

- 155 mg казиривимаб и 155 mg имдевимаб при тези с тегло от 10 kg до под 20 kg.
- 270 mg казиривимаб и 270 mg имдевимаб при тези с тегло от 20 kg до под 40 kg.
- 600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб при тези с тегло най-малко 40 kg.

Препоръчителната доза за лечение на COVID-19 при възрастни и юноши на и над 12 години, с тегло най-малко 40 kg, които се нуждаят от кислородна терапия, е 4 000 mg казиривимаб и 4 000 mg имдевимаб.

Препоръчителната доза за профилактика на COVID-19 при възрастни и при юноши на възраст на и над 12 години, с тегло най-малко 40 kg, е 600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб.

Препоръчителната доза за продължителна профилактика на COVID-19 при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години с тегло най-малко 40 kg е 600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб като начална доза, последвана от доза 300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб веднъж на всеки четири седмици.

Как се прилага това лекарство

Казиривимаб и имдевимаб може да се приложат заедно като единична инфузия (капково) във вена в продължение на 20 минути до 2 часа. При пациенти на възраст на и над 12 години с тегло най-малко 40 kg, които не се нуждаят от кислородна терапия, това лекарство може да се приложи като инжекции, поставени непосредствено една след друга подкожно на отделни места за инжектиране по тялото, ако прилагането чрез инфузия би забавило лечението. Вашият лекар или медицинската сестра ще решат колко дълго ще бъдете под наблюдение, след като Ви е било приложено лекарството. Това е в случай, че получите някакви нежелани реакции.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Следните нежелани реакции се съобщават с Ronapreve.

Реакции след инфузията

Кажете веднага на Вашия лекар, ако по време на или след инфузията получите някои от признаците на алергична реакция или реакция от изброените по-долу. Може да се наложи скоростта на инфузията да се намали, да се прекъсне или да се спре и при Вас може да се наложи да се използват други лекарства за лечение на симптомите. Признаците или симптомите на алергична реакция или на реакциите, свързани с инфузията, може да включват:

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- позиви за повръщане (гадене)
- студени тръпки
- замаяност
- зачервяване
- сърбеж
- необичайно ускорено дишане
- обрив

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- тежка алергична реакция (анафилаксия)
- алергични реакции
- сърбящ обрив

Други съобщени нежелани реакции (с неизвестна честота):

- припадък, който може да бъде придружен от спазъм или потрепване на мускулите

Реакции след подкожна (под кожата) инжекция

Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите някои от следните признаци на реакция след инжекцията.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- зачервяване, насиняване, подуване, болка или сърбящ обрив на мястото на инжектиране

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- замаяност
- подути лимфни възли близо до мястото на инжектиране

Други съобщени нежелани реакции (с неизвестна честота):

- припадък, който може да бъде придружен от спазъм или потрепване на мускулите

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- сърбеж

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Ronapreve

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Ronapreve ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката при следните условия:

- **Преди употреба**, съхранявайте неотворения Ronapreve концентрат в хладилник до деня, в който ще бъде необходим. Преди разреждането му оставете концентрата да достигне стайна температура.
- **След разреждане** Ronapreve трябва да се използва незабавно. Ако е необходимо, саковете с разредения разтвор може да се съхраняват на 2 °C до 8 °C за не повече от 72 часа и на стайна температура до 25 °C за не повече от 20 часа. Ако е в хладилник, оставете инфузионният разтвор да достигне стайна температура за приблизително 30 минути преди приложение.
- Подготвените за употреба спринцовки трябва да се използват незабавно. Ако е необходимо, съхранявайте спринцовките при 2 °C до 8 °C за не повече от 72 часа и на стайна температура до 25 °C за не повече от 24 часа. Ако са в хладилник, оставете спринцовките да достигнат стайна температура за приблизително 10 - 15 минути преди приложение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите частици или промяна на цвета.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ronapreve

- Активните вещества са казиривимаб и имдевимаб. Всеки флакон с обем 6 ml за еднократна употреба съдържа по 300 mg казиривимаб или 300 mg имдевимаб.
- Другите съставки са L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, захароза и вода за инжекции.

Как изглежда Ronapreve и какво съдържа опаковката

Ronapreve е инжекционен/инфузионен разтвор. Той представлява бистър до слабо опалесцентен и безцветен до бледожълт разтвор, и се предлага в картонени опаковки, които съдържат 2 флакона в опаковка, по един флакон за всяко активно вещество.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител:

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 2 474 5444

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

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche r.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.l.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba r.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/u>

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти. Моля, вижте Кратката характеристика на продукта за допълнителна информация.

Указания за медицински специалисти

Ronapreve 300 mg + 300 mg инжекционен/инфузионен разтвор

Казирививмаб и имдевимаб трябва да се прилагат заедно чрез интравенозна инфузия (след разреждане) или последователно чрез подкожна инжекция

Казирививмаб:

Всеки флакон за еднократна употреба съдържа 300 mg казирививмаб на 2,5 ml (120 mg/ml) като бистър до слабо опалесцентен и безцветен до бледожълт разтвор.

Имдевимаб:

Всеки флакон за еднократна употреба съдържа 300 mg имдевимаб на 2,5 ml (120 mg/ml) като бистър до слабо опалесцентен и безцветен до бледожълт разтвор.

Лечението и профилактиката в резюме

Ronapreve е показан за:

- Лечение на COVID-19 при възрастни, юноши и деца на възраст на и над 2 години, с тегло най-малко 10 kg, които не се нуждаят от допълнителен кислород и които са с повишен риск от прогресия до тежка форма на COVID-19.
- Лечение на COVID-19 при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, с тегло най-малко 40 kg, които получават допълнителен кислород и имат отрицателен резултат след тест за антитела срещу SARS-CoV-2.
- Профилактика на COVID-19 при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, с тегло най-малко 40 kg.

В зависимост от телесното тегло и клиничното показание, препоръчителната доза е:

- 155 mg казирививмаб и 155 mg имдевимаб, или
- 270 mg казирививмаб и 270 mg имдевимаб, или
- 300 mg казирививмаб и 300 mg имдевимаб, или
- 600 mg казирививмаб и 600 mg имдевимаб, или
- 4 000 mg казирививмаб и 4 000 mg имдевимаб.

Приготвяне за приложение като интравенозна инфузия

Ronapreve концентрат трябва да се разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5 %) инжекционен разтвор при асептични условия.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

1. Извадете флаконите с казирививмаб и имдевимаб от хладилника и ги оставете да достигнат стайна температура за приблизително 20 минути преди приготвяне. Да не се излагат на директна топлина. Да не се разклащат флаконите.
2. Преди приложение проверете визуално флаконите с казирививмаб и имдевимаб за видими частици и промяна на цвета. Ако се наблюдава нещо такова, флаконът трябва да се изхвърли и да се замени с нов.
 - Разтворът във всеки флакон трябва да бъде бистър до слабо опалесцентен, безцветен до бледожълт.

3. Вземете предварително напълнен сак за интравенозна инфузия, (направен от поливинилхлорид [PVC] или полиолефин [PO]), съдържащ 50 ml, 100 ml, 150 ml или 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5 %) инжекционен разтвор.
4. Като използвате стерилна спринцовка и игла, изтеглете подходящия обем казиривимаб и имдевимаб от всеки съответен флакон и инжектирайте в предварително напълнения инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5 %) инжекционен разтвор (вж. Таблицы 1 и 2).
5. Внимателно размесете инфузионния сак чрез обръщане. Да не се разклаща.
6. Този продукт не съдържа консерванти и поради това разределеният инфузионен разтвор трябва да се приложи незабавно.
 - Ако незабавно приложение не е възможно, съхранете разределения инфузионен разтвор с казиривимаб и имдевимаб при 2 °C до 8 °C за не повече от 72 часа и на стайна температура до 25 °C за не повече от 20 часа. Ако е в хладилник, оставете инфузионния разтвор да достигне стайна температура за приблизително 30 минути преди приложение.

Таблица 1: Препоръчителни указания за разреждане и интравенозна инфузия на 155 mg казиривимаб и 155 mg имдевимаб, 270 mg казиривимаб и 270 mg имдевимаб, 600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб или 300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб

Показание	Обем на инфузионния сак, предварително напълнен с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или декстроза 50 mg/ml (5 %)	Доза Ronapreve	Общ обем на 1 доза	Обем, който трябва да се изтегли от всеки съответен флакон и да се инжектира в един инфузионен сак от 50-250 ml, предварително напълнен с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или декстроза 50 mg/ml (5 %), за едновременно приложение	Минимално време на инфузия
Лечение (пациенти с тегло 10 kg до под 20 kg, които не получават допълнителен кислород)	50 ml, 100 ml, 150 ml	155 mg казиривимаб и 155 mg имдевимаб	2,6 ml	1,3 ml от един флакон за еднократна употреба 300 mg казиривимаб 1,3 ml от един флакон за еднократна употреба 300 mg имдевимаб	2 часа
Лечение (пациенти с тегло 20 kg до под 40 kg, които не получават допълнителен кислород)	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	270 mg казиривимаб и 270 mg имдевимаб	4,6 ml	2,3 ml общо казиривимаб от флаконите за еднократна употреба 300 mg 2,3 ml общо имдевимаб от флаконите за еднократна употреба 300 mg	2 часа
Лечение (пациенти с тегло най-малко 40 kg, които не са на допълнителен кислород), постекспозиционна профилактика (единична доза), преекспозиционна профилактика (начална доза)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб	10 ml	2,5 ml от два флакона за еднократна употреба 300 mg казиривимаб 2,5 ml от два флакона за еднократна употреба 300 mg имдевимаб	20 минути
	250 ml				30 минути
Преекспозиционна профилактика (многократна доза)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб	5 ml	2,5 ml от един флакон за еднократна употреба 300 mg казиривимаб 2,5 ml от един флакон за еднократна употреба 300 mg имдевимаб	20 минути
	250 ml				30 минути

Таблица 2: Препоръчителни указания за разреждане и интравенозна инфузия на 4 000 mg казиривимаб и 4 000 mg имдевимаб

Показание	Обем на инфузионния сак, предварително напълнен с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или декстроза 50 mg/ml (5%)	Доза Ronapreve	Общ обем на 1 доза	Обем, който трябва да се изтегли от всеки съответен флакони за еднократна употреба и да се инжектира в един инфузионен сак от 50-250 ml, предварително напълнен с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или декстроза 50 mg/ml (5%), за едновременно приложение	Минимално време на инфузия
Лечение (пациенти на допълнителен кислород)	250 ml *	4 000 mg казиривимаб и 4 000 mg имдевимаб	66,6 ml	33,3 ml общо казиривимаб от 300 mg флакони за еднократна употреба 33,3 ml общо имдевимаб от 300 mg флакони за еднократна употреба	1 час

* Изтеглете и изхвърлете 66,6 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или декстроза 50 mg/ml (5%) от инфузионния сак, преди да добавите казиривимаб и имдевимаб

Приложение чрез интравенозна инфузия

Ronapreve инфузионен разтвор трябва да се прилага от квалифициран медицински специалист, като се използва асептична техника.

- Подгответе препоръчаните материали за инфузия:
 - инфузионна система от поливинилхлорид (PVC), от PVC, с покритие от полиетилен (PE) или от полиуретан (PU).
 - Вграден или добавен филтър 0,2 µm до 5 µm от полиетерсулфон, полисулфон или полиамид за интравенозно приложение
- Прикрепете инфузионната система към интравенозния сак.
- Обезвъздушете инфузионната система.
- Приложете цялото количество инфузионен разтвор в сака чрез помпа или гравитационно през интравенозна система, съдържаща стерилен вграден или добавен филтър 0,2 µm до 5 µm от полиетерсулфон, полисулфон или полиамид за интравенозно приложение.
- Инфузията трябва да се прилага за период от 20 минути до 2 часа. Скоростта на инфузия може да се забави, тя може да се прекъсне или преустанови, ако пациентът развие някакви признаци на събития, свързани с инфузията, или други нежелани реакции.
- Приготвеният инфузионен разтвор не трябва да се прилага едновременно с друг лекарствен продукт. Съвместимостта на казиривимаб и имдевимаб инжекционен разтвор с интравенозни разтвори и други лекарствени продукти освен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор е неизвестна.
- След завършване на инфузията промийте системата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, за да се гарантира доставянето на необходимата доза.

Приготвяне за подкожна инжекция

Извадете флаконите с казиривимаб и имдевимаб от хладилника и ги оставете да достигнат стайна температура за приблизително 20 минути преди приготвяне. Да не се излагат на директна топлина. Да не се разклащат флаконите.

Преди приложение проверете визуално флаконите с казиривимаб и имдевимаб за видими частици и промяна на цвета. Ако се наблюдава нещо такова, флаконът трябва да се изхвърли и да се замени с нов. Разтворът във всеки флакон трябва да бъде бистър до слабо опалесцентен, безцветен до бледожълт.

1. Ронапреве трябва да се приготви, като се използват подходящият брой спринцовки (вж. Таблица 3). Пригответе спринцовки от полипропилен 3 ml или 5 ml с луер-конектор и игли за прехвърляне 21G.
2. Като използвате стерилна спринцовка и игла, изтеглете подходящия обем казиривимаб и имдевимаб от всеки съответен флакон във всяка спринцовка (вж. Таблица 3) за общо 4 спринцовки за комбинираната обща доза 1 200 mg и общо 2 спринцовки за комбинираната обща доза 600 mg. Съхранявайте останалото количество от продукта според указанията.
3. Заменете иглата за прехвърляне 21G с игла за подкожна инжекция 25G или 27G.
4. Този продукт не съдържа консерванти и поради това приготвените спринцовки трябва да се използват незабавно. Ако незабавно приложение не е възможно, съхранявайте приготвените спринцовки с казиривимаб и имдевимаб при 2 °C до 8 °C за не повече от 72 часа и на стайна температура до 25 °C за не повече от 24 часа. Ако са в хладилник, оставете спринцовките да достигнат стайна температура за приблизително 10 – 15 минути преди приложение.

Таблица 3: Приготвяне на 600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб или на 300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб за подкожна инжекция

Показание	Доза Ronapreve	Общ обем на 1 доза	Обем, който трябва да се изтегли от всеки съответен флакон, за да се приготвят 4 спринцовки
Лечение (пациенти на възраст на и над 12 години и с тегло най-малко 40 kg, които не са на допълнителен кислород), постекспозиционна профилактика (единична доза), преекспозиционна профилактика (начална доза)	600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб	10 ml	2,5 ml от два флакона за еднократна употреба 300 mg казиривимаб 2,5 ml от два флакона за еднократна употреба 300 mg имдевимаб
Показание	Доза Ronapreve	Общ обем на 1 доза	Обем, който трябва да се изтегли от всеки съответен флакон, за да се приготвят 2 спринцовки
Преекспозиционна профилактика (многократна доза)	300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб	5 ml	2,5 ml от един флакон за еднократна употреба 300 mg казиривимаб 2,5 ml от един флакон за еднократна употреба 300 mg имдевимаб

Приложение на подкожна инжекция

- За приложение на доза Ronapreve 1 200 mg (600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб), вземете 4 спринцовки (Таблица 3) и се подгответе за подкожно инжектиране.
- За приложение на доза Ronapreve 600 mg (300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб), вземете 2 спринцовки (Таблица 3) и се подгответе за подкожно инжектиране.
- В зависимост от обема подкожните инжекции на казиривимаб и имдевимаб трябва да се поставят последователно на различни места по тялото (в горната част на бедрата, външната част на мишниците или корема, като се избягва участък от 5 cm около пъпа и талията).

Наблюдение и съобщаване на нежелани реакции

- Наблюдавайте пациента за нежелани реакции по време на и след инфузията или инжекцията в съответствие с актуалната медицинска практика. Скоростта на инфузия може да бъде забавена или инфузията да бъде прекъсната, ако пациентът получи някакви признаци на събития, свързани с инфузията, или други нежелани събития. При поява на признаци или симптоми на клинично значима реакция на свръхчувствителност или анафилаксия незабавно преустановете приложението и започнете подходящо лечение и/или поддържащи грижи.
- Съобщавайте нежелани реакции чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

Съхранение

- **Преди употреба**, съхранявайте флаконите с казиривимаб и имдевимаб в хладилник при 2 °C до 8 °C, докато не бъдат необходими. Не използвайте след срока на годност, отбелязан върху флаконите/картонените опаковки след „EXP/Годен до:“.
- Концентратите на казиривимаб и имдевимаб са бистри до слабо опалесцентни и безцветни до бледожълти разтвори.
- **Преди разреждане** оставете флаконите с казиривимаб и имдевимаб да се затоплят до стайна температура (до 25 °C).
- **След първоначалното пробиване на флакона 6 ml** лекарственият продукт трябва да се използва незабавно и останалото количество от продукта трябва да се изхвърли.
- **След разреждане** Ronapreve трябва да се приложи незабавно. Ако е необходимо, саковете с разредения разтвор може да се съхраняват до 20 часа на стайна температура (до 25 °C) и при 2 °C до 8 °C за не повече от 72 часа. От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, времето и условията за съхранение в периода на използване преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2 °C до 8 °C освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Листовка: информация за пациента

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg инжекционен/инфузионен разтвор казиривимаб (*casirivimab*) и имдевимаб (*imdevimab*)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ronapreve и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Ronapreve
3. Как ще Ви се прилага Ronapreve
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Ronapreve
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ronapreve и за какво се използва

Какво представлява Ronapreve

Ronapreve се състои от активните вещества казиривимаб и имдевимаб. Казиривимаб и имдевимаб са вид протеини, наречени „моноклонални антитела“.

За какво се използва Ronapreve

Ronapreve се използва за лечение на възрастни, юноши и деца на възраст от 2 години, с тегло най-малко 10 kg, с COVID-19, които не се нуждаят от кислород за лечение на COVID-19 и са изложени според оценката на лекаря на повишен риск от влошаване на заболяването до тежка форма.

Ronapreve се използва за лечение на COVID-19 при възрастни и юноши от 12-годишна възраст, с тегло най-малко 40 kg, за които е необходим кислород за лечението на COVID-19 и които имат отрицателен тест за антитела (протеини в защитната система на организма) срещу COVID-19.

Ronapreve се използва за предотвратяване на COVID-19 при възрастни и юноши на възраст от 12 години, с тегло най-малко 40 kg.

Как действа Ronapreve

Ronapreve се прикрепя към протеин на повърхността на коронавируса, наречен „шипов протеин“. Това спира навлизането на вируса в клетките и разпространението му между клетките.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Ronapreve

Не трябва да Ви се прилага Ronapreve

- ако сте алергични към казирививаиб, имдевимаиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако това се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра възможно най-скоро.

Предупреждения и предпазни мерки

- Това лекарство може да предизвика алергични реакции или реакции, появяващи се след инфузията или инжекцията. Признаците на тези реакции са изброени в точка 4. Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите някои от тези признаци или симптоми.
- Това лекарство съдържа 11,1 mg полисорбат 80 във всеки флакон 1 332 mg/11,1 ml казирививаиб и 1 332 mg/11,1 ml имдевимаиб, които са еквивалентни на 1 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате установени алергии.

Деца и юноши

- Не давайте това лекарство на деца под 2-годишна възраст или с тегло под 10 kg.
- Не давайте това лекарство на деца под 12-годишна възраст или на юноши, които са с тегло под 40 kg, на които е необходим кислород за лечението на COVID-19.
- Не давайте това лекарство на деца под 12-годишна възраст или на юноши, които са с тегло под 40 kg, за предотвратяване на COVID-19.

Други лекарства и Ronapreve

Преди да Ви се приложи Ronapreve, трябва да кажете на Вашия лекар или на медицинската сестра, които ще Ви го прилагат, за всички други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали.

След като Ви е приложен Ronapreve:

- кажете на лекаря, медицинската сестра или на фармацевта, че сте лекувани с това лекарство за лечение или профилактика на COVID-19
- кажете на лекаря, медицинската сестра или фармацевта, че сте лекувани с това лекарство, ако Ви ваксинират срещу COVID-19.

Бременност и кърмене

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако сте бременна или е възможно да сте бременна.

- Това е така, защото няма достатъчно информация, за да е сигурно, че това лекарство е безопасно за употреба при бременност.
- Това лекарство ще се приложи само ако потенциалните ползи от лечението надхвърлят потенциалните рискове за майката и детето преди да се роди.

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако кърмите.

- Това е така, защото все още не е известно дали това лекарство преминава в кърмата при хора или какви ефекти може да има въ Арху бебето или образуването на кърма.
- Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да продължите да кърмите или да започнете лечение с това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква това лекарство да повлияе способността Ви за шофиране.

3. Как ще Ви се прилага Ronapreve

Какво количество ще се приложи

Препоръчителната доза за лечение на COVID-19 ще зависи от теглото Ви и от тежестта на Вашето заболяване.

Препоръчителната доза за лечение на COVID-19 при възрастни, юноши и деца, които не се нуждаят от кислородна терапия, е:

- 155 mg казиривимаб и 155 mg имдевимаб при тези с тегло от 10 kg до под 20 kg.
- 270 mg казиривимаб и 270 mg имдевимаб при тези с тегло от 20 kg до под 40 kg.
- 600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб при тези с тегло най-малко 40 kg.

Препоръчителната доза за лечение на COVID-19 при възрастни и юноши на и над 12 години, с тегло най-малко 40 kg, които се нуждаят от кислородна терапия, е 4 000 mg казиривимаб и 4 000 mg имдевимаб.

Препоръчителната доза за профилактика на COVID-19 при възрастни и при юноши на възраст на и над 12 години, с тегло най-малко 40 kg, е 600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб.

Препоръчителната доза за продължителна профилактика на COVID-19 при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години с тегло най-малко 40 kg е 600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб като начална доза, последвана от доза 300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб веднъж на всеки четири седмици.

Как се прилага това лекарство

Казиривимаб и имдевимаб може да се приложат заедно като единична инфузия (капково) във вена в продължение на 20 минути до 2 часа. При пациенти на възраст на и над 12 години с тегло най-малко 40 kg, които не се нуждаят от кислородна терапия, това лекарство може да се приложи като инжекции, поставени непосредствено една след друга подкожно на отделни места за инжектиране по тялото, ако прилагането чрез инфузия би забавило лечението. Вашият лекар или медицинската сестра ще решат колко дълго ще бъдете под наблюдение, след като Ви е било приложено лекарството. Това е в случай, че получите някакви нежелани реакции.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Следните нежелани реакции се съобщават с Ronapreve.

Реакции след инфузията

Кажете веднага на Вашия лекар, ако по време на или след инфузията получите някои от признаците на алергична реакция или реакция от изброените по-долу. Може да се наложи скоростта на инфузията да се намали, да се прекъсне или да се спре и при Вас може да се наложи да се използват други лекарства за лечение на симптомите. Признаците или симптомите на алергична реакция или на реакциите, свързани с инфузията, може да включват:

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- позиви за повръщане (гадене)
- студени тръпки
- замаяност
- зачервяване
- сърбеж
- необичайно ускорено дишане
- обрив

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- тежка алергична реакция (анафилаксия)
- алергични реакции
- сърбящ обрив

Други съобщени нежелани реакции (с неизвестна честота):

- припадък, който може да бъде придружен от спазъм или потрепване на мускулите

Реакции след подкожна (под кожата) инжекция

Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите някои от следните признаци на реакция след инжекцията.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- зачервяване, насиняване, подуване, болка или сърбящ обрив на мястото на инжектиране

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- замаяност
- подути лимфни възли близо до мястото на инжектиране

Други съобщени нежелани реакции (с неизвестна честота):

- припадък, който може да бъде придружен от спазъм или потрепване на мускулите

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- сърбеж

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Ronapreve

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Ronapreve ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката при следните условия:

- **Преди употреба**, съхранявайте неотворения Ronapreve концентрат в хладилник до деня, в който ще бъде необходим. Преди разреждането му оставете концентрата да достигне стайна температура.
- **След разреждане** Ronapreve трябва да се използва незабавно. Ако е необходимо, саковете с разределения разтвор може да се съхраняват на 2 °C до 8 °C за не повече от 72 часа и на стайна температура до 25 °C за не повече от 20 часа. Ако е в хладилник, оставете инфузионният разтвор да достигне стайна температура за приблизително 30 минути преди приложение.
- Подготвените за употреба спринцовки трябва да се използват незабавно. Ако е необходимо, съхранявайте спринцовките при 2 °C до 8 °C за не повече от 72 часа и на стайна температура до 25 °C за не повече от 24 часа. Ако са в хладилник, оставете спринцовките да достигнат стайна температура за приблизително 10 – 15 минути преди приложение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите частици или промяна на цвета.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ronapreve

- Активните вещества са казиривимаб и имдевимаб. Всеки многодозов флакон с обем 20 ml съдържа по 1 332 mg казиривимаб или 1 332 mg имдевимаб.
- Другите съставки са L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, захароза и вода за инжекции.

Как изглежда Ronapreve и какво съдържа опаковката

Ronapreve е инжекционен/инфузионен разтвор. Той представлява бистър до слабо опалесцентен и безцветен до бледожълт разтвор, и се предлага в картонени опаковки, които съдържат 2 флакона в опаковка, по един флакон за всяко активно вещество.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител:

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 2 474 5444

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

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche r.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.l.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba r.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти. Моля, вижте Кратката характеристика на продукта за допълнителна информация.

Указания за медицински специалисти

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg инжекционен/инфузионен разтвор

Казирививмаб и имдевимаб трябва да се прилагат заедно чрез интравенозна инфузия (след разреждане) или последователно чрез подкожна инжекция

Казирививмаб:

Всеки многодозов флакон съдържа 1 332 mg казирививмаб на 11,1 ml (120 mg/ml) като бистър до слабо опалесцентен и безцветен до бледожълт разтвор.

Имдевимаб:

Всеки многодозов флакон съдържа 1 332 mg имдевимаб на 11,1 ml (120 mg/ml) като бистър до слабо опалесцентен и безцветен до бледожълт разтвор.

Лечението и профилактиката в резюме

Ronapreve е показан за:

- Лечение на COVID-19 при възрастни, юноши и деца на възраст на и над 2 години, с тегло най-малко 10 kg, които не се нуждаят от допълнителен кислород и които са с повишен риск от прогресия до тежка форма на COVID-19.
- Лечение на COVID-19 при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, с тегло най-малко 40 kg, които получават допълнителен кислород и имат отрицателен резултат след тест за антитела срещу SARS-CoV-2.
- Профилактика на COVID-19 при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, с тегло най-малко 40 kg.

В зависимост от телесното тегло и клиничното показание, препоръчителната доза е:

- 155 mg казирививмаб и 155 mg имдевимаб, или
- 270 mg казирививмаб и 270 mg имдевимаб, или
- 300 mg казирививмаб и 300 mg имдевимаб, или
- 600 mg казирививмаб и 600 mg имдевимаб, или
- 4 000 mg казирививмаб и 4 000 mg имдевимаб.

Приготвяне за приложение като интравенозна инфузия

Ronapreve концентрат трябва да се разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5 %) инжекционен разтвор при асептични условия.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

1. Извадете флаконите с казирививмаб и имдевимаб от хладилника и ги оставете да достигнат стайна температура за приблизително 20 минути преди приготвяне. Да не се излагат на директна топлина. Да не се разклащат флаконите.
2. Преди приложение проверете визуално флаконите с казирививмаб и имдевимаб за видими частици и промяна на цвета. Ако се наблюдава нещо такова, флаконът трябва да се изхвърли и да се замени с нов.
 - Разтворът във всеки флакон трябва да бъде бистър до слабо опалесцентен, безцветен до бледожълт.

3. Вземете предварително напълнен сак за интравенозна инфузия, (направен от поливинилхлорид [PVC] или полиолефин [PO]), съдържащ 50 ml, 100 ml, 150 ml или 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5 %) инжекционен разтвор.
4. Като използвате стерилна спринцовка и игла, изтеглете подходящия обем казиривимаб и имдевимаб от всеки съответен флакон и инжектирайте в предварително напълнения инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5 %) инжекционен разтвор (вж. Таблицы 1 и 2).
5. Внимателно размесете инфузионния сак чрез обръщане. Да не се разклаща.
6. Този продукт не съдържа консерванти и поради това разределеният инфузионен разтвор трябва да се приложи незабавно.
 - Ако незабавно приложение не е възможно, съхранете разределения инфузионен разтвор с казиривимаб и имдевимаб при 2 °C до 8 °C за не повече от 72 часа и на стайна температура до 25 °C за не повече от 20 часа. Ако е в хладилник, оставете инфузионният разтвор да достигне стайна температура за приблизително 30 минути преди приложение.

Таблица 1: Препоръчителни указания за разреждане и интравенозна инфузия на 155 mg казиривимаб и 155 mg имдевимаб, 270 mg казиривимаб и 270 mg имдевимаб, 600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб или 300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб

Показание	Обем на инфузионния сак, предварително напълнен с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или декстроза 50 mg/ml (5 %)	Доза Ronapreve	Общ обем на 1 доза	Обем, който трябва да се изтегли от всеки съответен флакон и да се инжектира в един инфузионен сак от 50-250 ml, предварително напълнен с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или декстроза 50 mg/ml (5 %), за едновременно приложение	Минимално време на инфузия
Лечение (пациенти с тегло 10 kg до под 20 kg, които не получават допълнителен кислород)	50 ml 100 ml, 150 ml	155 mg казиривимаб и 155 mg имдевимаб	2,6 ml	1,3 ml от един многодозов флакон 1 332 mg казиривимаб 1,3 ml от един многодозов флакон 1 332 mg имдевимаб	2 часа
Лечение (пациенти с тегло 20 kg до под 40 kg, които не получават допълнителен кислород)	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	270 mg казиривимаб и 270 mg имдевимаб	4,6 ml	2,3 ml от един многодозов флакон 1 332 mg казиривимаб 2,3 ml от един многодозов флакон 1 332 mg имдевимаб	2 часа
Лечение (пациенти с тегло най-малко 40 kg, които не са на допълнителен кислород), постекспозиционна профилактика (единична доза), преекспозиционна профилактика (начална доза)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб	10 ml	5 ml от един многодозов флакон 1 332 mg казиривимаб 5 ml от един многодозов флакон 1 332 mg имдевимаб	20 минути
	250 ml				30 минути
Преекспозиционна профилактика (многократна доза)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб	5 ml	2,5 ml от един многодозов флакон 1 332 mg казиривимаб 2,5 ml от един многодозов флакон 1 332 mg имдевимаб	20 минути
	250 ml				30 минути

Таблица 2: Препоръчителни указания за разреждане и интравенозна инфузия на 4 000 mg казиривимаб и 4 000 mg имдевимаб

Показание	Обем на инфузионния сак, предварително напълнен с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или декстроза 50 mg/ml (5 %)	Доза Ronapreve	Общ обем на 1 доза	Обем, който трябва да се изтегли от всеки съответен флакони за еднократна употреба и да се инжектира в един инфузионен сак от 50-250 ml, предварително напълнен с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или декстроза 50 mg/ml (5 %), за едновременно приложение	Минимално време на инфузия
Лечение (пациенти на допълнителен кислород)	250 ml *	4 000 mg казиривимаб и 4 000 mg имдевимаб	66,6 ml	11,1 ml от три 1332 mg многодозови флакони казиривимаб 11,1 ml от три 1 332 mg многодозови флакони имдевимаб	1 час

* Изтеглете и изхвърлете 66,6 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или декстроза 50 mg/ml (5%) от инфузионния сак, преди да добавите казиривимаб и имдевимаб

Приложение чрез интравенозна инфузия

Ronapreve инфузионен разтвор трябва да се прилага от квалифициран медицински специалист, като се използва асептична техника.

- Подгответе препоръчаните материали за инфузия:
 - инфузионна система от поливинилхлорид (PVC), от PVC, с покритие от полиетилен (PE) или от полиуретан (PU).
 - Вграден или добавен филтър 0,2 µm до 5 µm от полиетерсулфон, полисулфон или полиамид за интравенозно приложение
- Прикрепете инфузионната система към интравенозния сак.
- Обезвъздушете инфузионната система.
- Приложете цялото количество инфузионен разтвор в сака чрез помпа или гравитационно през интравенозна система, съдържаща стерилен вграден или добавен филтър 0,2 µm до 5 µm от полиетерсулфон, полисулфон или полиамид за интравенозно приложение.
- Инфузията трябва да се прилага за период от 20 минути до 2 часа. Скоростта на инфузия може да се забави, тя може да се прекъсне или преустанови, ако пациентът развие някакви признаци на събития, свързани с инфузията, или други нежелани реакции.
- Приготвеният инфузионен разтвор не трябва да се прилага едновременно с друг лекарствен продукт. Съвместимостта на казиривимаб и имдевимаб инжекционен разтвор с интравенозни разтвори и други лекарствени продукти освен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5 %) инжекционен разтвор е неизвестна.
- След завършване на инфузията промийте системата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5 %) инжекционен разтвор, за да се гарантира доставянето на необходимата доза.

Приготвяне за подкожна инжекция

Извадете флаконите с казиривимаб и имдевимаб от хладилника и ги оставете да достигнат стайна температура за приблизително 20 минути преди приготвяне. Да не се излагат на директна топлина. Да не се разклащат флаконите.

Преди приложение проверете визуално флаконите с казиривимаб и имдевимаб за видими частици и промяна на цвета. Ако се наблюдава нещо такова, флаконът трябва да се изхвърли и да се замени с нов. Разтворът във всеки флакон трябва да бъде бистър до слабо опалесцентен, безцветен до бледожълт.

1. Ronapreve трябва да се приготви, като се използват подходящият брой спринцовки (вж. Таблица 3). Пригответе спринцовки от полипропилен 3 ml или 5 ml с луер- конектор и игли за прехвърляне 21G.
2. Като използвате стерилна спринцовка и игла, изтеглете подходящия обем казиривимаб и имдевимаб от всеки съответен флакон във всяка спринцовка (вж. Таблица 3) за общо 4 спринцовки за комбинираната обща доза 1 200 mg и общо 2 спринцовки за комбинираната обща доза 600 mg. Съхранявайте останалото количество от продукта според указанията.
3. Заменете иглата за прехвърляне 21G с игла за подкожна инжекция 25G или 27G.
4. Този продукт не съдържа консерванти и поради това приготвените спринцовки трябва да се използват незабавно. Ако незабавно приложение не е възможно, съхранявайте приготвените спринцовки с казиривимаб и имдевимаб при 2 °C до 8 °C за не повече от 72 часа и на стайна температура до 25 °C за не повече от 24 часа. Ако са в хладилник, оставете спринцовките да достигнат стайна температура за приблизително 10 – 15 минути преди приложение.

Таблица 3: Приготвяне на 600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб или на 300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб за подкожна инжекция

Показание	Доза Ronapreve	Общ обем на 1 доза	Обем, който трябва да се изтегли от всеки съответен флакон, за да се приготвят 4 спринцовки
Лечение (пациенти на възраст на и над 12 години и тегло най-малко 40 kg, които не са на допълнителен кислород), постекспозиционна профилактика (единична доза), преекспозиционна профилактика (начална доза)	600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб	10 ml	2.5 ml (2x) от един многодозов флакон 1 332 mg казиривимаб 2.5 ml (2x) от един многодозов флакон 1 332 mg имдевимаб
Показание	Доза Ronapreve	Общ обем на 1 доза	Обем, който трябва да се изтегли от всеки съответен флакон, за да се приготвят 2 спринцовки
Преекспозиционна профилактика (многократна доза)	300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб	5 ml	2,5 ml от един многодозов флакон 1 332 mg казиривимаб 2,5 ml от един многодозов флакон 1 332 mg имдевимаб

Приложение на подкожна инжекция

- За приложение на доза Ronapreve 1 200 mg (600 mg казиривимаб и 600 mg имдевимаб), вземете 4 спринцовки (Таблица 3) и се подгответе за подкожно инжектиране.
- За приложение на доза Ronapreve 600 mg (300 mg казиривимаб и 300 mg имдевимаб), вземете 2 спринцовки (Таблица 3) и се подгответе за подкожно инжектиране.
- В зависимост от обема подкожните инжекции на казиривимаб и имдевимаб трябва да се поставят последователно на различни места по тялото (в горната част на бедрата, външната част на мишниците или корема, като се избягва участък от 5 cm около пъпа и талията).

Наблюдение и съобщаване на нежелани реакции

- Наблюдавайте пациента за нежелани реакции по време на и след инфузията или инжекцията в съответствие с актуалната медицинска практика. Скоростта на инфузия може да бъде забавена или инфузията да бъде прекъсната, ако пациентът получи някакви признаци на събития, свързани с инфузията, или други нежелани събития. При поява на признаци или симптоми на клинично значима реакция на свръхчувствителност или анафилаксия незабавно преустановете приложението и започнете подходящо лечение и/или поддържащи грижи.
- Съобщавайте нежелани реакции чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

Съхранение

- **Преди употреба**, съхранявайте флаконите с казиривимаб и имдевимаб в хладилник при 2 °C до 8 °C, докато не бъдат необходими. Не използвайте след срока на годност, отбелязан върху флаконите/картонените опаковки след „EXP/Годен до:“.
- Концентратите на казиривимаб и имдевимаб са бистри до слабо опалесцентни и безцветни до бледожълти разтвори.
- **Преди разреждане** оставете флаконите с казиривимаб и имдевимаб да се затоплят до стайна температура (до 25 °C).
- **След първоначалното пробиване на флакона 20 ml**, ако не се използва незабавно, лекарственият продукт във флакона може да се съхранява в продължение на 16 часа на стайна температура до 25 °C или за 48 часа в хладилник (2 °C до 8 °C). Друго време и условия за съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя.
- **След разреждане** Ronapreve трябва да се приложи незабавно. Ако е необходимо, саковете с разределения разтвор може да се съхраняват до 20 часа на стайна температура (до 25 °C) и при 2 °C до 8 °C за не повече от 72 часа. От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, времето и условията за съхранение в периода на използване преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2 °C до 8 °C освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.