

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekcinis ar infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kartu supakuoti 300 mg vienadoziai flakonai

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

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis ar infuzinis tirpalas.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ronapreve skirtas:

- COVID-19 ligai gydyti suaugusiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, kuriems nereikia pagalbinio gydymo deguonimi ir kuriems yra padidėjusi rizika būklei blogėti iki sunkios COVID-19 ligos (žr. 4.2 skyrių);
- COVID-19 ligos profilaktikai suaugusiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg (žr. 4.2 skyrių).

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

Gydymas

Suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, skiriama dozė yra 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo, kurių vienkartinai infuzuojama į veną arba suleidžiama po oda (žr. 1 lentelę). Žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

Kasirivimabo ir imdevimabo reikia pradėti vartoti per 7 paras nuo COVID-19 ligos simptomų pradžios.

Profilaktika

Poekspozicinė profilaktika

Suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, skiriama dozė yra 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo, kurių vienkartinai infuzuojama į veną arba suleidžiama po oda (žr. 1 ir 2 lenteles).

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

Preekspozicinė profilaktika

Pradinė dozė suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, yra 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo, kurių vienkartinai infuzuojama į veną arba suleidžiama po oda (žr. 1 ir 2 lenteles). Kitos dozės, kurios yra po 300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo, gali būti skiriamos kas 4 savaites vienkartinai infuzuojant į veną arba suleidžiant po oda, kol reikalingas profilaktinis gydymas. Neturima duomenų apie kartotinių dozių skyrimą ilgiau kaip 24 savaites (6 dozių vartojimą).

Praleista dozė

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

Ypatingos populiacijos

Senyviems asmenims

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

Ronapreve skirtas tik leisti į veną arba po oda.

Intraveninė infuzija

Išsamios Ronapreve paruošimo ir suleidimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

1 lentelė. Rekomenduojamo Ronapreve (kasirivimabo ir imdevimabo) skiedimo instrukcijos intraveninei infuzijai

Indikacija	Ronapreve dozė	Bendras tūris 1 dozei	Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono ir suleisti į vieną 50-250 ml tūrio 0,9 % natrio chloridu arba 5 % gliukozės tirpalu užpildytą infuzinį maišelį (vėlesniam abiejų vaistinių preparatų skyrimui kartu)
Gydymas, poekspozicinė profilaktika (vienkartinė dozė), preekspozicinė profilaktika (pradinė dozė)	600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo	10 ml	po 2,5 ml iš dviejų 300 mg vienadozių kasirivimabo flakonų po 2,5 ml iš dviejų 300 mg vienadozių imdevimabo flakonų
Preekspozicinė profilaktika (kartotinės dozės)	300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo	5 ml	2,5 ml iš vieno 300 mg vienadozio kasirivimabo flakono 2,5 ml iš vieno 300 mg vienadozio imdevimabo flakono

Infuziją reikia sulašinti per 20-30 minučių. Jeigu pacientui pasireiškia kokių nors su infuzija susijusių reiškinių ar kitų nepageidajamų reakcijų požymių, galima sumažinti infuzijos greitį arba laikinai ar visam laikui nutraukti vaistinio preparato skyrimą (žr. 4.4 skyrių).

Injekcija po oda

Išsamios Ronapreve paruošimo ir suleidimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

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

2 lentelė. Ronapreve (kasirivimabo ir imdevimabo) injekcijos po oda paruošimas

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

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

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

Poveikis SARS-CoV-2 atmainoms

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

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

COVID-19 gydymas suleidžiant vaistinio preparato po oda

Klinikinių tyrimų metu Ronapreve klinikinis veiksmingumas skiriant jį po oda COVID-19 gydymui nebuvo vertintas (žr. 5.1 skyrių). Suleidus po 600 mg kiekvieno monokloninio antikūno kasirivimabo ir imdevimabo farmakokinetika per pirmas 48 valandas parodė žemesnes serumo ekspozicijas lyginant su į veną vartojamomis tomis pačiomis dozėmis. Nežinoma, ar pradinės sisteminės ekspozicijos skirtumai sukelia klinikinio veiksmingumo skirtumus. Rekomenduojama, kad suleidimo po oda būdas būtų pasirenkamas tik tuomet, kai neįmanoma vaistinio preparato skirti į veną arba tai gali uždelsti gydymą.

Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją

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

Su infuzija susijusios reakcijos

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

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

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

Žindymas

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

Vaisingumas

Poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ronapreve gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Iš viso, 7 116 tiriamųjų asmenų klinikinių tyrimų metu vartojo kasirivimabo ir imdevimabo (4 666 asmenų vaistinių preparatų buvo leista į veną, o 2 450 – po oda).

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

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos (NR) 3 lentelėje išvardytos pagal organų sistemų klases ir jų pasireiškimo dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$).

3 lentelė. Klinikinių tyrimų metu nustatytų nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija
Leidžiant į veną		
Imuninės sistemos sutrikimai	Anafilaksija	Retas
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys*	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Veido ir kaklo paraudimas*	Retas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas*	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas*	Nedažnas
	Dilgėlinė*	Retas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Šaltkrėtis*	Nedažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusios reakcijos	Nedažnas
Leidžiant po oda		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfadenopatija	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežėjimas ¹ *	Retas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Injekcijos vietos reakcijos ¹	Dažnas

¹ IVR apima eritemą, niežėjimą, ekchimozę, edemą, skausmą, jautrumą ir dilgėlinę.

* Kai kuriais atvejais apie SISR ir IVR simptomus buvo pranešta kaip apie atskiras NR.V.

Vaikų populiacija

Vartojimas į veną

Duomenų apie vaistinio preparato poveikį vaikams iki 18 metų nėra.

Vartojimas po oda

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu buvo skirtos iki 4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo dozės (kurios yra maždaug 7 kartus didesnės nei rekomenduojama dozė). Bendros 8 000 mg į veną leidžiamos dozės saugumo savybės reikšmingai nesiskyrė nuo rekomenduojamos dozės saugumo savybių.

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Kasirivimabas

Farmakoterapinė grupė – dar nepriskirta, ATC kodas – dar nepriskirtas.

Imdevimabas

Farmakoterapinė grupė – dar nepriskirta, ATC kodas – dar nepriskirtas.

Veikimo mechanizmas

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

Priešvirusinis poveikis *in vitro*

SARS-CoV-2 viruso neutralizavimo tyrimo *Vero E6* ląstelėse duomenimis, kasirivimabas, imdevimabas bei kasirivimabas ir imdevimabas kartu neutralizuoja SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 atrinktą padermę), o EC₅₀ rodmenys reikšmės yra atitinkamai 37,4 pM (0,006 µg/ml), 42,1 pM (0,006 µg/ml) ir 31,0 pM (0,005 µg/ml).

Virusų atsparumas

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

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

on Sharing All Influenza Data, GISAID). Neutralizuojantis kasirivimabo ir imdevimabo poveikis prieš problemines atmainas nurodytas 4 lentelėje.

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

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

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

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

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

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

^e Nepakito: ≤ 5 karto sumažėjęs jautrumas.

^f Ne visos Niujorko linijos atrinktos padermės turi E484K mutaciją (2021 m. vasario mėn. duomenimis).

^g Paprastai žinoma kaip „Delta plus“.

^h Tirtos VLP pseudodalelės, ekspresuojančios spyglio baltymo atmainų visumą. Lyginant su natūralaus tipo spyglio baltymu, buvo nustatyti toliau nurodyti pasikeitimai: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

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

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

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

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

^a Nepakito: ≤ 5 karto sumažėjęs jautrumas.

Klinikinis veiksmingumas

COVID-19 ligos gydymas

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

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

III fazės tyrimo dalies 1-osios kohortos tiriamiesiems asmenims buvo nustatytas bent vienas tyrimo protokole nurodytas rizikos veiksnys pasireikšti sunkiai COVID-19 ligai (amžius > 50 metų, nutukimas apibrėžiamas kaip KMI ≥ 30 kg/m², širdies ir kraujagyslių liga, įskaitant hipertenziją, lėtinė plaučių liga, įskaitant astmą, 1 ir 2 tipų cukrinis diabetas, lėtinė inkstų liga, įskaitant dėl kurios taikoma dializė, lėtinė kepenų liga, nėštumas ir imunosupresinė būklė).

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

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

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

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

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

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

COVID-19 ligos profilaktika

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

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

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

A kohorta

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

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

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

7 lentelė. Pagrindinė tyrimo COV-2069 A kohortos duomenų analizė

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

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

B kohorta

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

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

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

8 lentelė. Pagrindinė tyrimo COV-2069 B kohortos duomenų analizė

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

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tiek kasirivimabui, tiek ir imdevimabui buvo nustatytos tiesinės ir nuo dozės priklausomos farmakokinetikos (FK) savybės, kai buvo skirtos klinikinių tyrimų metu tirtos intraveninės (nuo

150 mg iki 4 000 mg kiekvieno monokloninio antikūno) ir poodinės (300 mg ir 600 mg kiekvieno monokloninio antikūno) dozės.

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

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize apskaičiuota, kad bendrasis kasirivimabo ir imdevimabo pasiskirstymo tūris yra atitinkamai 7,161 litro ir 7,425 litro.

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Vaikų populiacija

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

SARS-CoV-2 neinfekuotiems paaugliams (12 metų ir vyresniems, svėrusiems bent 40 kg, dalyvavusiems COV-2069 tyrime), kuriems buvo suleista vienkartinė 1 200 mg dozė po oda, nustatyti

koncentracijų praėjus 28 dienoms nuo dozės suleidimo vidurkiai \pm SN buvo $44,9 \pm 14,7$ mg/l kasirivimabui bei $36,5 \pm 13,2$ mg/l imdevimabui.

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

Senyvi asmenys

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

Sutrikusi inkstų funkcija

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

Sutrikusi kepenų funkcija

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

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

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas: 2 metai

Kartu supakuoti 300 mg vienadoziai flakonai

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

Praskiestas tirpalas intraveniniam vartojimui

Flakone esantį tirpalą prieš vartojimą reikia praskiesti. Paruoštą infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Nustatyta, kad vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 20 valandų laikant kambario temperatūroje (iki $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) ir 72 valandas laikant $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu jis nedelsiant

nesuvartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas; paprastai tirpalo negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent tirpalas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Jeigu infuzinio tirpalo maišelis buvo laikomas šaldytuve, prieš vartojant infuzinį maišelį reikia maždaug 30 minučių palaikyti kambario temperatūroje.

Švirkštų poodiniam vartojimui laikymas

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

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Nepurtyti.

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

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Ronapreve tiekiamas 6 ml skaidraus I tipo stiklo flakonuose.

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekcinis ar infuzinis tirpalas, vienadoziai flakonai

Kiekvienoje pakuotėje yra po vieną kiekvieno antikūno flakoną.

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

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ronapreve intraveninės infuzijos paruošimas

Ronapreve turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas laikantis aseptikos sąlygų.

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

Ronapreve intraveninės infuzijos suleidimas

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

Ronapreve poodinės injekcijos paruošimas

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

Flakonų nekaitinkite.

Flakonų nepurtykite.

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

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

Ronapreve poodinės injekcijos suleidimas

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

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Būtina atidžiai laikytis toliau pateiktų nurodymų dėl švirkštų ir kitų aštrių medicinos priemonių naudojimo bei tvarkymo:

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

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1601/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. lapkričio 12 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kartu supakuoti 1 332 mg daugiadoziais flakonai

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

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

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis ar infuzinis tirpalas.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ronapreve skirtas:

- COVID-19 ligai gydyti suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, kuriems nereikia pagalbinio gydymo deguonimi ir kuriems yra padidėjusi rizika būklei blogėti iki sunkios COVID-19 ligos (žr. 4.2 skyrių);
- COVID-19 ligos profilaktikai suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg (žr. 4.2 skyrių).

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

Gydymas

Suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, skiriama dozė yra 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo, kurių vienkartinai infuzuojama į veną arba suleidžiama po oda (žr. 1 lentelę). Žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

Kasirivimabo ir imdevimabo reikia pradėti vartoti per 7 paras nuo COVID-19 ligos simptomų pradžios.

Profilaktika

Poekspozicinė profilaktika

Suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, skiriama dozė yra 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo, kurių vienkartinai infuzuojama į veną arba suleidžiama po oda (žr. 1 ir 2 lenteles).

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

Preekspozicinė profilaktika

Pradinė dozė suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, yra 600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo, kurių vienkartinai infuzuojama į veną arba suleidžiama po oda (žr. 1 ir 2 lenteles). Kitos dozės, kurios yra po 300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo, gali būti skiriamos kas 4 savaites vienkartinai infuzuojant į veną arba suleidžiant po oda, kol reikalingas profilaktinis gydymas. Neturima duomenų apie kartotinių dozių skyrimą ilgiau kaip 24 savaites (6 dozių vartojimą).

Praleista dozė

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

Ypatingos populiacijos

Senyviems asmenims

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

Ronapreve skirtas tik leisti į veną arba po oda.

Intraveninė infuzija

Išsamios Ronapreve paruošimo ir suleidimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

2 lentelė. Rekomenduojamo Ronapreve (kasirivimabo ir imdevimabo) skiedimo instrukcijos intraveninei infuzijai

Indikacija	Ronapreve dozė	Bendras tūris 1 dozei	Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono ir suleisti į vieną 50-250 ml tūrio 0,9 % natrio chloridu arba 5 % gliukozės tirpalu užpildytą infuzinį maišelį (vėlesniam abiejų vaistinių preparatų skyrimui kartu)
Gydymas, poekspozicinė profilaktika (vienkartinė dozė), preekspozicinė profilaktika (pradinė dozė)	600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo	10 ml	5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio kasirivimabo flakono 5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio imdevimabo flakono
Preekspozicinė profilaktika (kartotinės dozės)	300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo	5 ml	2,5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio kasirivimabo flakono 2,5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio imdevimabo flakono

Infuziją reikia sulašinti per 20-30 minučių. Jeigu pacientui pasireiškia kokių nors su infuzija susijusių reiškinių ar kitų nepageidaujamų reakcijų požymių, galima sumažinti infuzijos greitį arba laikinai ar visam laikui nutraukti vaistinio preparato skyrimą (žr. 4.4 skyrių).

Injekcija po oda

Išsamios Ronapreve paruošimo ir suleidimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

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

2 lentelė. Ronapreve (kasirivimabo ir imdevimabo) injekcijos po oda paruošimas

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

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

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

Poveikis SARS-CoV-2 atmainoms

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

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

COVID-19 gydymas suleidžiant vaistinio preparato po oda

Klinikinių tyrimų metu Ronapreve klinikinis veiksmingumas skiriant jį po oda COVID-19 gydymui nebuvo vertintas (žr. 5.1 skyrių). Suleidus po 600 mg kiekvieno monokloninio antikūno kasirivimabo ir imdevimabo farmakokinetika per pirmas 48 valandas parodė žemesnes serumo ekspozicijas lyginant su į veną vartojamomis tomis pačiomis dozėmis. Nežinoma, ar pradinės sisteminės ekspozicijos skirtumai sukelia klinikinio veiksmingumo skirtumus. Rekomenduojama, kad suleidimo po oda būdas būtų pasirenkamas tik tuomet, kai neįmanoma vaistinio preparato skirti į veną arba tai gali uždelsti gydymą.

Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją

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

Su infuzija susijusios reakcijos

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

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

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

Žindymas

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

Vaisingumas

Poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ronapreve gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Iš viso, 7 116 tiriamųjų asmenų klinikinių tyrimų metu vartojo kasirivimabo ir imdevimabo (4 666 asmenų vaistinių preparatų buvo leista į veną, o 2 450 – po oda).

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

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos (NR) 3 lentelėje išvardytos pagal organų sistemų klases ir jų pasireiškimo dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$).

3 lentelė. Klinikinių tyrimų metu nustatytų nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija
Leidžiant į veną		
Imuninės sistemos sutrikimai	Anafilaksija	Retas
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys*	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Veido ir kaklo paraudimas*	Retas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas*	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas*	Nedažnas
	Dilgėlinė*	Retas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Šaltkrėtis*	Nedažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusios reakcijos	Nedažnas
Leidžiant po oda		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfadenopatija	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežėjimas ^{1*}	Retas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Injekcijos vietos reakcijos ¹	Dažnas

¹ IVR apima eritemą, niežėjimą, ekchimozę, edemą, skausmą, jautrumą ir dilgėlinę.

* Kai kuriais atvejais apie SISR ir IVR simptomus buvo pranešta kaip apie atskiras NR.V.

Vaikų populiacija

Vartojimas į veną

Duomenų apie vaistinio preparato poveikį vaikams iki 18 metų nėra.

Vartojimas po oda

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu buvo skirtos iki 4 000 mg kasirivimabo ir 4 000 mg imdevimabo dozės (kurios yra maždaug 7 kartus didesnės nei rekomenduojama dozė). Bendros 8 000 mg į veną leidžiamos dozės saugumo savybės reikšmingai nesiskyrė nuo rekomenduojamos dozės saugumo savybių.

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Kasirivimabas

Farmakoterapinė grupė – dar nepriskirta, ATC kodas – dar nepriskirtas.

Imdevimabas

Farmakoterapinė grupė – dar nepriskirta, ATC kodas – dar nepriskirtas.

Veikimo mechanizmas

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

Priešvirusinis poveikis *in vitro*

SARS-CoV-2 viruso neutralizavimo tyrimo *Vero E6* ląstelėse duomenimis, kasirivimabas, imdevimabas bei kasirivimabas ir imdevimabas kartu neutralizuoja SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 padermę), o EC₅₀ rodmenys reikšmės yra atitinkamai 37,4 pM (0,006 μ g/ml), 42,1 pM (0,006 μ g/ml) ir 31,0 pM (0,005 μ g/ml).

Virusų atsparumas

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

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

on Sharing All Influenza Data, GISAID). Neutralizuojantis kasirivimabo ir imdevimabo poveikis prieš problemines atmainas nurodytas 4 lentelėje.

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

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

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

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

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

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

^e Nepakito: ≤ 5 karto sumažėjęs jautrumas.

^f Ne visos Niujorko linijos atrinktos padermės turi E484K mutaciją (2021 m. vasario mėn. duomenimis).

^g Paprastai žinoma kaip „Delta plus“.

^h Tirtos VLP pseudodalelės, ekspresuojančios spyglio baltymo atmainų visumą. Lyginant su natūralaus tipo spyglio baltymu, buvo nustatyti toliau nurodyti pasikeitimai: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

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

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

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

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

^a Nepakito: ≤ 5 karto sumažėjęs jautrumas.

Klinikinis veiksmingumas

COVID-19 ligos gydymas

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

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

III fazės tyrimo dalies 1-osios kohortos tiriamiesiems asmenims buvo nustatytas bent vienas tyrimo protokole nurodytas rizikos veiksnys pasireikšti sunkiai COVID-19 ligai (amžius > 50 metų, nutukimas apibrėžiamas kaip KMI ≥ 30 kg/m², širdies ir kraujagyslių liga, įskaitant hipertenziją, lėtinė plaučių liga, įskaitant astmą, 1 ir 2 tipų cukrinis diabetas, lėtinė inkstų liga, įskaitant dėl kurios taikoma dializė, lėtinė kepenų liga, nėštumas ir imunosupresinė būklė).

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

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

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

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

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

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

COVID-19 ligos profilaktika

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

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

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

A kohorta

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

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

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

7 lentelė. Pagrindinė tyrimo COV-2069 A kohortos duomenų analizė

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

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

B kohorta

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

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

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

8 lentelė. Pagrindinė tyrimo COV-2069 B kohortos duomenų analizė

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

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tiek kasirivimabui, tiek ir imdevimabui buvo nustatytos tiesinės ir nuo dozės priklausomos farmakokinetikos (FK) savybės, kai buvo skirtos klinikinių tyrimų metu tirtos intraveninės (nuo

150 mg iki 4 000 mg kiekvieno monokloninio antikūno) ir poodinės (300 mg ir 600 mg kiekvieno monokloninio antikūno) dozės.

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

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize apskaičiuota, kad bendrasis kasirivimabo ir imdevimabo pasiskirstymo tūris yra atitinkamai 7,161 litro ir 7,425 litro.

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Vaikų populiacija

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

SARS-CoV-2 neinfekuotiems paaugliams (12 metų ir vyresniems, svėrusiems bent 40 kg, dalyvavusiems COV-2069 tyrime), kuriems buvo suleista vienkartinė 1 200 mg dozė po oda, nustatyti

koncentracijų praėjus 28 dienoms nuo dozės suleidimo vidurkiai \pm SN buvo $44,9 \pm 14,7$ mg/l kasirivimabui bei $36,5 \pm 13,2$ mg/l imdevimabui.

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

Senyvi asmenys

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

Sutrikusi inkstų funkcija

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

Sutrikusi kepenų funkcija

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

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

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas: 2 metai

Kartu supakuoti 1 332 mg daugiadoziai flakonai

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

Praskiestas tirpalas intraveniniam vartojimui

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

Švirkštų poodiniam vartojimui laikymas

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

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Nepurtyti.

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

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Ronapreve tiekiamas 20 ml skaidraus I tipo stiklo flakonuose.

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

Kiekvienoje pakuotėje yra po vieną kiekvieno antikūno flakoną.

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

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ronapreve intraveninės infuzijos paruošimas

Ronapreve turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas laikantis aseptikos sąlygų.

1. Išimkite kasirivimabo ir imdevimabo flakonus iš šaldytuvo ir prieš pradėdami ruošti leiskite sušilti iki kambario temperatūros maždaug 20 minučių.
 - Flakonų nekaitinkite.
 - Flakonų nepurtykite.
2. Kasirivimabo ir imdevimabo flakonus prieš vartojimą apžiūrėkite bei įsitikinkite, kad juose nėra matomų dalelių ir nepakitusi tirpalo spalva. Jeigu pastebite dalelių ar pakitusi tirpalo spalva, flakoną reikia išmesti ir paimti kitą flakoną.
 - Kiekviename flakone tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas.

3. Paimkite užpildytą intraveninę infuzinį maišelį [pagamintą iš polivinilchlorido (PVC) ar poliolefino (PO)], kuriame yra 50 ml, 100 ml, 150 ml arba 250 ml 0,9 % natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo.
4. Naudodami sterilius švirkštą ir adatą įtraukite atitinkamą kasirivimabo ir imdevimabo tūrį iš kiekvieno flakono ir sušvirkškite jį į užpildytą infuzinį maišelį, kuriame yra 0,9 % natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).
5. Švelniai vartydami sumaišykite infuzinį maišelį. Nepurtykite.
6. Ronapreve nėra konservantų, todėl praskiestą infuzinį tirpalą reikia suleisti nedelsiant.

Ronapreve intraveninės infuzijos suleidimas

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

Ronapreve poodinės injekcijos paruošimas

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

Flakonų nekaitinkite.

Flakonų nepurtykite.

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

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

Ronapreve poodinēs injekcijas suleidimas

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

Atliekų tvarkymas

Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Būtina atidžiai laikytis toliau pateiktų nurodymų dėl švirkštų ir kitų aštrių medicinos priemonių naudojimo bei tvarkymo:

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

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1601/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. lapkričio 12 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

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

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

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

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer
NY 12144
Jungtinės Valstijos

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

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

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

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

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

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

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

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – Vienadozė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1601/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

KASIRIVIMABO FLAKONO ETIKETĖ – vienadozis flakonas

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

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

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

300 mg/2,5 ml

6. KITA

Būtina skirti kartu su imdevimabu

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

IMDEVIMABO FLAKONO ETIKETĖ – vienadozis flakonas

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

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

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

300 mg/2,5 ml

6. KITA

Būtina skirti kartu su kasirivimabu

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – Daugiadozė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1601/002

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

KASIRIVIMABO FLAKONO ETIKETĖ – daugiadozis flakonas

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

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

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 332 mg/11,1 ml

6. KITA

Būtina skirti kartu su imdevimabu

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

IMDEVIMABO FLAKONO ETIKETĖ – daugiadozis flakonas

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

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

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 332 mg/11,1 ml

6. KITA

Būtina skirti kartu su kasirivimabu

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

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

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

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Ronapreve ir kam jis vartojamas

Kas yra Ronapreve

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

Kam Ronapreve vartojamas

Ronapreve vartojamas COVID-19 liga sergantiems suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, gydyti, kai:

- jiems COVID-19 ligai gydyti nereikia skirti deguonies bei
- gydytojo vertinimu, jiems yra padidėjusi rizika ligai tapti sunkia.

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

Kaip veikia Ronapreve

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

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Ronapreve

Ronapreve Jums skirti negalima

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

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

Vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir Ronapreve

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

Po to, kai Jums buvo suleista Ronapreve:

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

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

Jeigu žindote kūdikį, pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

3. Kaip leidžiamas Ronapreve

Kokia vaisto dozė bus leidžiama?

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

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

Kaip leidžiamas šis vaistas?

Kasirivimabo ir imdevimabo gali būti skiriama kartu, jų suleidžiant vienos infuzijos į veną (lašelinės) būdu per 20-30 minučių, arba jų gali būti suleidžiama paeiliui viena po kitos injekcijos po oda būdu

skirtingose kūno srityse (tuo atveju, jeigu infuzijos suleidimas gali uždelsti gydymą). Gydytojas arba slaugytojas nuspręs, kiek laiko reikia stebėti Jūsų būklę po šio vaisto suleidimo. Tai svarbu tais atvejais, jeigu Jums pasireikštų kokių nors šalutinių reiškinių.

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Reakcijos po infuzijos

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

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- pykinimas;
- šaltkrėtis;
- svaigulys;
- išbėrimas.

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

- sunki alerginė reakcija (anafilaksija).
- niežtintis išbėrimas;
- veido ir kaklo paraudimas.

Reakcijos po injekcijos po oda

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

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

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

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- svaigulys;
- padidėję limfmazgiai netoli injekcijos vietos.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Ronapreve

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

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

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

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ronapreve sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra kasirivimabas ir imdevimabas. Kiekviename vienadoziame 6 ml flakone yra 300 mg kasirivimabo arba 300 mg imdevimabo.
- Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas monohidratas, polisorbatas 80, sacharozė ir injekcinis vanduo.

Ronapreve išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 1 279 4500

Danmark

Roche 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 d.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 d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche 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

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Kiti informacijos šaltiniai

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

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

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

Instrukcijos sveikatos priežiūros specialistams

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekcinis ar infuzinis tirpalas

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

Kasirivimabas

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

Imdevimabas

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

Gydymo ir profilaktikos santrauka

Ronapreve skirtas:

- COVID-19 ligai gydyti suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, kuriems nereikia pagalbinio gydymo deguonimi ir kuriems yra padidėjusi rizika būklei blogėti iki sunkios COVID-19 ligos;
- COVID-19 ligos profilaktikai suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg.

Rekomenduojama dozė yra:

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

Intraveninės infuzijos paruošimas

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

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

6. Šiame vaistiniame preparate nėra konservantų, todėl praskiestą infuzinį tirpalą reikia suleisti nedelsiant.
- Jeigu tirpalo iškart suleisti negalima, praskiestą kasirivimabo ir imdevimabo infuzinį tirpalą laikykite 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 72 valandas arba kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 20 valandų. Jeigu infuzinis tirpalas buvo laikomas šaldytuve, prieš vartojant infuzinį maišelį reikia maždaug 30 minučių palaikyti kambario temperatūroje.

3 lentelė. Rekomenduojamo Ronapreve (kasirivimabo ir imdevimabo) skiedimo instrukcijos intraveninei infuzijai

Indikacija	Ronapreve dozė	Bendras tūris 1 dozei	Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono ir suleisti į vieną 50-250 ml tūrio 0,9 % natrio chloridu arba 5 % gliukozės tirpalu užpildytą infuzinį maišelį (vėlesniam abiejų vaistinių preparatų skyrimui kartu)
Gydymas, poekspozicinė profilaktika (vienkartinė dozė), preekspozicinė profilaktika (pradinė dozė)	600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo	10 ml	po 2,5 ml iš dviejų 300 mg vienadozių kasirivimabo flakonų po 2,5 ml iš dviejų 300 mg vienadozių imdevimabo flakonų
Preekspozicinė profilaktika (kartotinės dozės)	300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo	5 ml	2,5 ml iš vieno 300 mg vienadozio kasirivimabo flakono 2,5 ml iš vieno 300 mg vienadozio imdevimabo flakono

Intraveninės infuzijos suleidimas

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

- Pasiruoškite rekomenduojamas priemones infuzijai:
 - polivinilchlorido (PVC), polietilenu (PE) padengto PVC arba poliuretano (PU) infuzinę sistemą;
 - sistemoje esantį arba pritvirtinamą 0,2-5 µm polietersulfono, polisulfono arba poliamido filtrą, skirtą intraveninei infuzijai.
- Pritvirtinkite infuzinę sistemą prie intraveninio infuzinio maišelio.
- Užpildykite infuzinę sistemą.
- Suleiskite visą infuzinį tirpalą iš maišelio per infuzinę pompą ar lašinę, naudodami intraveninę sistemą su steriliu sistemoje esančiu arba pritvirtinamu 0,2-5 µm polietersulfono, polisulfono arba poliamido filtru, skirtu intraveninio infuzijai.
- Infuziją reikia suleisti per 20-30 minučių. Jeigu pacientui pasireiškia kokių nors su infuzija susijusių reiškinų ar kitų nepageidaujamų reakcijų požymių, galima sumažinti infuzijos greitį arba laikinai ar visam laikui nutraukti vaistinio preparato skyrimą.
- Paruošto infuzinio tirpalo negalima kartu leisti su jokiais kitais vaistiniais preparatais. Kasirivimabo ir imdevimabo injekcijų suderinamumas su kitais intraveniniais tirpalais ar vaistiniais preparatais, kitokiais nei 0,9 % natrio chlorido injekcinis tirpalas arba 5 % gliukozės injekcinis tirpalas, nežinomas.
- Baigus infuziją infuzinę sistemą praplaukite 0,9 % natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniu tirpalu, kas įsitikintumėte, jog buvo suleista visa dozė.

Poodinės injekcijos paruošimas

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

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

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

2 lentelė. Ronapreve (kasirivimabo ir imdevimabo) injekcijos po oda paruošimas

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

Vaisto suleidimas po oda

- Ronapreve 1 200 mg dozės (600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo) suleidimui paimkite 4 švirkštus (žr. 2 lentelę) ir pasiruoškite poodinėms injekcijoms.
- Ronapreve 600 mg dozės (300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo) suleidimui paimkite 2 švirkštus (žr. 2 lentelę) ir pasiruoškite poodinėms injekcijoms.

- Dėl vaistinio preparato tūrio kasirivimabo ir imdevimabo po oda suleiskite paeiliui skirtingose kūno vietose (viršutinėje šlaunies srityje, išorinėje žasto srityje arba pilvo srityje, vengiant 5 cm srities aplink bambą ir juosmens linijos).

Būklės stebėjimas ir šalutinių reiškinių pranešimas

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

Laikymas

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

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

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

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

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Ronapreve ir kam jis vartojamas

Kas yra Ronapreve

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

Kam Ronapreve vartojamas

Ronapreve vartojamas COVID-19 liga sergantiems suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, gydyti, kai:

- jiems COVID-19 ligai gydyti nereikia skirti deguonies bei
- gydytojo vertinimu, jiems yra padidėjusi rizika ligai tapti sunkia.

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

Kaip veikia Ronapreve

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

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Ronapreve

Ronapreve Jums skirti negalima

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

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

Vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir Ronapreve

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

Po to, kai Jums buvo suleista Ronapreve:

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

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

Jeigu žindote kūdikį, pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

3. Kaip leidžiamas Ronapreve

Kokia vaisto dozė bus leidžiama?

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

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

Kaip leidžiamas šis vaistas?

Kasirivimabo ir imdevimabo gali būti skiriama kartu, jų suleidžiant vienos infuzijos į veną (lašelinės) būdu per 20-30 minučių, arba jų gali būti suleidžiama paeiliui viena po kitos injekcijos po oda būdu

skirtingose kūno srityse (tuo atveju, jeigu infuzijos suleidimas gali uždelsti gydymą). Gydytojas arba slaugytojas nuspręs, kiek laiko reikia stebėti Jūsų būklę po šio vaisto suleidimo. Tai svarbu tais atvejais, jeigu Jums pasireikštų kokių nors šalutinių reiškinių.

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Reakcijos po infuzijos

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

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- pykinimas;
- šaltkrėtis;
- svaigulys;
- išbėrimas.

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

- sunki alerginė reakcija (anafilaksija).
- niežtintis išbėrimas;
- veido ir kaklo paraudimas.

Reakcijos po injekcijos po oda

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

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

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

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- svaigulys;
- padidėję limfmazgiai netoli injekcijos vietos.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Ronapreve

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

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

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

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ronapreve sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra kasirivimabas ir imdevimabas. Kiekviename 20 ml daugiadoziame flakone yra 1 332 mg kasirivimabo arba 1 332 mg imdevimabo.
- Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas monohidratas, polisorbatas 80, sacharozė ir injekcinis vanduo.

Ronapreve išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 1 279 4500

Danmark

Roche 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 d.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 d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche 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

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Kiti informacijos šaltiniai

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

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

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

Instrukcijos sveikatos priežiūros specialistams

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

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

Kasirivimabas

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

Imdevimabas

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

Gydymo ir profilaktikos santrauka

Ronapreve skirtas:

- COVID-19 ligai gydyti suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, kuriems nereikia pagalbinio gydymo deguonimi ir kuriems yra padidėjusi rizika būklei blogėti iki sunkios COVID-19 ligos;
- COVID-19 ligos profilaktikai suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg.

Rekomenduojama dozė yra:

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

Intraveninės infuzijos paruošimas

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

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

6. Šiame vaistiniame preparate nėra konservantų, todėl praskiestą infuzinį tirpalą reikia suleisti nedelsiant.
- Jeigu tirpalo iškart suleisti negalima, praskiestą kasirivimabo ir imdevimabo infuzinį tirpalą laikykite 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 72 valandas arba kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 20 valandų. Jeigu infuzinis tirpalas buvo laikomas šaldytuve, prieš vartojant infuzinį maišelį reikia maždaug 30 minučių palaikyti kambario temperatūroje.

4 lentelė. Rekomenduojamo Ronapreve (kasirivimabo ir imdevimabo) skiedimo instrukcijos intraveninei infuzijai

Indikacija	Ronapreve dozė	Bendras tūris 1 dozei	Tūris, kurį reikia įtraukti iš kiekvieno atitinkamo flakono ir suleisti į vieną 50-250 ml tūrio 0,9 % natrio chloridu arba 5 % gliukozės tirpalu užpildytą infuzinį maišelį (vėlesniam abiejų vaistinių preparatų skyrimui kartu)
Gydymas, poekspozicinė profilaktika (vienkartinė dozė), preekspozicinė profilaktika (pradinė dozė)	600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo	10 ml	5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio kasirivimabo flakono 5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio imdevimabo flakono
Preekspozicinė profilaktika (kartotinės dozės)	300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo	5 ml	2,5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio kasirivimabo flakono 2,5 ml iš vieno 1 332 mg daugiadozio imdevimabo flakono

Intraveninės infuzijos suleidimas

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

- Pasiruoškite rekomenduojamas priemones infuzijai:
 - polivinilchlorido (PVC), polietilenu (PE) padengto PVC arba poliuretano (PU) infuzinę sistemą;
 - sistemoje esantį arba pritvirtinamą 0,2-5 µm polietersulfono, polisulfono arba poliamido filtrą, skirtą intraveninei infuzijai.
- Pritvirtinkite infuzinę sistemą prie intraveninio infuzinio maišelio.
- Užpildykite infuzinę sistemą.
- Suleiskite visą infuzinį tirpalą iš maišelio per infuzinę pompą ar lašinę, naudodami intraveninę sistemą su steriliu sistemoje esančiu arba pritvirtinamu 0,2-5 µm polietersulfono, polisulfono arba poliamido filtru, skirtu intraveninio infuzijai.
- Infuziją reikia suleisti per 20-30 minučių. Jeigu pacientui pasireiškia kokių nors su infuzija susijusių reiškinų ar kitų nepageidaujamų reakcijų požymių, galima sumažinti infuzijos greitį arba laikinai ar visam laikui nutraukti vaistinio preparato skyrimą.
- Paruošto infuzinio tirpalo negalima kartu leisti su jokiais kitais vaistiniais preparatais. Kasirivimabo ir imdevimabo injekcijų suderinamumas su kitais intraveniniais tirpalais ar vaistiniais preparatais, kitokiais nei 0,9 % natrio chlorido injekcinis tirpalas arba 5 % gliukozės injekcinis tirpalas, nežinomas.
- Baigus infuziją infuzinę sistemą praplaukite 0,9 % natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės injekciniu tirpalu, kas įsitikintumėte, jog buvo suleista visa dozė.

Poodinės injekcijos paruošimas

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

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

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

2 lentelė. Ronapreve (kasirivimabo ir imdevimabo) injekcijos po oda paruošimas

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

Vaisto suleidimas po oda

- Ronapreve 1 200 mg dozės (600 mg kasirivimabo ir 600 mg imdevimabo) suleidimui paimkite 4 švirkštus (žr. 2 lentelę) ir pasiruoškite poodinėms injekcijoms.
- Ronapreve 600 mg dozės (300 mg kasirivimabo ir 300 mg imdevimabo) suleidimui paimkite 2 švirkštus (žr. 2 lentelę) ir pasiruoškite poodinėms injekcijoms.

- Dėl vaistinio preparato tūrio kasirivimabo ir imdevimabo po oda suleiskite paeiliui skirtingose kūno vietose (viršutinėje šlaunies srityje, išorinėje žasto srityje arba pilvo srityje, vengiant 5 cm srities aplink bambą ir juosmens linijos).

Būklės stebėjimas ir šalutinių reiškinių pranešimas

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

Laikymas

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