

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ronapreve 300 mg + 300 mg šķīdums injekcijām/infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

300 mg vienreizējas lietošanas flakoni kopējā iepakojumā

Katrs kazirivimaba flakons satur 300 mg kazirivimaba (*casirivimabum*) 2,5 ml šķīduma (120 mg/ml).

Katrs imdevimaba flakons satur 300 mg imdevimaba (*imdevimabum*) 2,5 ml šķīduma (120 mg/ml).

Kazirivimabs un imdevimabs ir divas rekombinantās cilvēka monoklonālas IgG1 antivielas, kas tiek iegūtas Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām/infūzijām.

Dzidrs līdz nedaudz opalescējošs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, kura pH ir 6,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ronapreve ir indicēts:

- COVID-19 ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija un kuriem ir paaugstināts smaga COVID-19 attīstības risks (skatīt 4.2. apakšpunktu);
- COVID-19 profilaksei pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietojot Ronapreve, jāņem vērā informācija par Ronapreve aktivitāti pret bažas izraisošajiem vīrusa variantiem (*variants of concern*). Skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ievadīšana jāveic apstākļos, kuros iespējama smagu paaugstinātas jutības reakciju, piemēram, anafilakses, novēršana. Pēc ievadīšanas jānodrošina pacienta uzraudzība atbilstoši vietējai klīniskajai praksei.

Devas

Ārstēšana

Pieaugušiem pacientiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg deva ir 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba, kas tiek ievadīta ar vienu intravenozu infūziju vai ar subkutānu injekciju (skatīt 1. tabulu). Skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu.

Kazirivimabs kopā ar imdevimabu ir jāievada 7 dienu laikā pēc COVID-19 simptomu parādīšanās.

Profilakse

Profilakse pēc saskares ar COVID-19

Pieaugušiem pacientiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg deva ir 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba, kas tiek ievadīta ar vienu intravenozu infūziju vai ar subkutānu injekciju (skatīt 1. un 2. tabulu).

Pēc saskares ar COVID-19 gadījumu kazirivimaba un imdevimaba kombinācija ir jāievada, cik drīz vien iespējams.

Profilakse pirms saskares ar COVID-19

Pieaugušiem pacientiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg sākumdeva ir 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba, kas tiek ievadīta ar vienu intravenozu infūziju vai ar subkutānu injekciju (skatīt 1. un 2. tabulu). Turpmākās devas - 300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba var ievadīt ik pēc 4 nedēļām ar vienu intravenozu infūziju vai subkutānas injekcijas veidā līdz brīdim, kad profilakse vairs nav nepieciešama. Dati par atkārtotu dozēšanu ilgāk par 24 nedēļām (6 devām) nav pieejami.

Izlaista deva

Lietojot atkārtotu devu veidā profilaksei pirms saskares ar COVID-19, gadījumā, ja tiek izlaista Ronapreve deva, tā ir jāievada, cik drīz vien iespējams. Pēc tam devu ievadīšanas grafiks ir jāpielāgo tā, lai starp devām saglabātos atbilstošs starplaiks.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Kazirivimaba un imdevimaba drošums un efektivitāte bērniem līdz 12 gadu vecumam līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ronapreve ir paredzēts lietošanai tikai intravenozi vai subkutāni.

Intravenoza infūzija

Sīkākus norādījumus par Ronapreve sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

1. tabula. Norādījumi par Ronapreve (kazirivimaba un imdevimaba) ieteicamo atšķaidīšanu intravenozām infūzijām

Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona un jāievada vienā iepriekš uzpildītā 0,9% nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīdumu saturošā 50-250 ml infūziju maisā, vienlaicīgai ievadīšanai
Terapija, profilakse pēc saskares ar COVID-19 (vienu devu), profilakse pirms saskares ar COVID-19 (sākumdevu)	600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba	10 ml	Pa 2,5 ml no diviem kazirivimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakoniem Pa 2,5 ml no diviem imdevimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakoniem
Profilakse pirms saskares ar COVID-19 (atkārtota deva)	300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml no viena kazirivimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakona 2,5 ml no viena imdevimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakona

Infūzija ir jāievada 20-30 minūšu laikā. Ja pacientam rodas jebkādas ar infūziju saistītas komplikācijas vai citas nevēlamas blakusparādības pazīmes, var samazināt infūzijas ātrumu, infūziju pārtraukt uz laiku vai to pilnīgi pārtraukt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Subkutāna injekcija

Sīkākus norādījumus par Ronapreve sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Kazirivimaba un imdevimaba subkutānās injekcijas ir jāievada secīgi, katru injekciju ievadot citā ķermeņa vietā (augšstilbos, augšdelmu ārējās virsmās vai vēderā, izvairoties no 5 cm rādiusa ap nabu un vidukļa zonas).

2. tabula. Ronapreve (kazirivimaba un imdevimaba) sagatavošana subkutānai injekcijai

Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona, lai sagatavotu 4 šļircēs
Terapija, profilakse pēc saskares ar COVID-19 (viena deva), profilakse pirms saskares ar COVID-19 (sākumdeva)	600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba	10 ml	Pa 2,5 ml no diviem kazirivimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakoniem Pa 2,5 ml no diviem imdevimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakoniem
Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona, lai sagatavotu 2 šļircēs
Profilakse pirms saskares ar COVID-19 (atkārtota deva)	300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml no viena kazirivimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakona 2,5 ml no viena imdevimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakona

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Aktivitāte pret SARS-CoV-2 variantiem

Pieņemot lēmumus par Ronapreve lietošanu ārstēšanai vai profilaksei, jāņem vērā tas, kas ir zināms par cirkulējošo SARS-CoV-2 vīrusu īpašībām, tai skaitā reģionālās vai ģeogrāfiskās atšķirības, kā arī pieejamā informācija par Ronapreve jutīguma modeļiem. Skatīt 5.1. apakšpunktu.

Ja ir pieejami molekulāro testu vai sekvencēšanas dati, tas jāņem vērā, izvēloties pretvīrusu terapiju, lai izslēgtu SARS-CoV-2 variantus, kam ir pierādīta samazināta jutība pret Ronapreve.

Subkutāna ievadīšana COVID-19 ārstēšanai

Ronapreve klīniskā efektivitāte, ievadot subkutāni, COVID-19 ārstēšanai nav izvērtēta klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kazirivimaba un imdevimaba farmakokinētika pirmajās 48 stundās pēc 600 mg katras monoklonālās antivielas subkutānas ievadīšanas liecina par mazāku iedarbību serumā, salīdzinot ar tādas pašas devas ievadīšanu intravenozi. Nav zināms, vai sākotnējās

sistēmiskās iedarbības atšķirības izraisa atšķirības klīniskajā iedarbībā. Subkutāna ievadīšana ir ieteicama tikai gadījumos, ja intravenoza ievadīšana nav iespējama un tādēļ tiktu kavēta ārstēšana.

Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilakse

Pēc kazirivimaba un imdevimaba lietošanas ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā anafilaksi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam rodas klīniski nozīmīgas paaugstinātas jutības reakcijas vai anafilakses pazīmes vai simptomi, nekavējoties jāpārtrauc zāļu ievadīšana un jāsāk ārstēšana ar atbilstošiem medikamentiem un/vai atbalstošu aprūpi.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Pēc kazirivimaba un imdevimaba intravenozas ievadīšanas novērotas ar infūziju saistītas reakcijas (ISR).

Klīniskajos pētījumos tika novērotas galvenokārt vidēji smagas ISR, un parasti tās radās infūzijas vai turpmāko 24 stundu laikā. Šo reakciju gadījumā bieži ziņotās pazīmes un simptomi bija slikta dūša, drebuļi, reibonis (vai ģībonis), izsitumi, nātrene un pietvīkums. Taču ar infūziju saistītas reakcijas var izpausties arī kā smagas vai dzīvībai bīstamas komplikācijas, un to gadījumā var būt arī citas pazīmes un simptomi.

ISR rašanās gadījumā infūziju var pārtraukt uz laiku, samazināt ievadīšanas ātrumu vai to pilnīgi pārtraukt.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Formāli pētījumi par mijiedarbību ar citām zālēm nav veikti. Kazirivimabs un imdevimabs ir monoklonālas antivielas, kas netiek izvadītas caur nierēm vai metabolizētas citohroma P450 enzīmu sistēmā; tādēļ mijiedarbība ar vienlaikus lietotām zālēm, kas tiek izvadītas caur nierēm vai ir citohroma P450 enzīmu substrāti, inducētāji vai inhibitori, ir maz ticama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par kazirivimaba un imdevimaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Reproductīvās toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Ir zināms, ka cilvēka G1 imūnglobulīns (IgG1) šķērso placentu. Nav zināms, vai kazirivimaba un imdevimaba iespējamā nonākšana augļa asinīs nodrošina terapeitisku ieguvumu vai rada risku auglim. Taču, ņemot vērā to, ka kazirivimabs un imdevimabs nepastarpināti un specifiski piesaistās pie SARS-CoV-2 pīķa proteīna un ka pētījumos par krustenisko reaktivitāti pret audiem netika novērota šo antivielu krusteniska piesaistīšanās pie reproductīvās sistēmas vai augļa audiem, negatīva ietekme uz augļa attīstību nav gaidāma. Grūtniecības laikā Ronapreve drīkst lietot tikai tad, ja, ņemot vērā visus saistītos veselības faktorus, iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku mātei un auglim. Ja šo zāļu lietošanas laikā sievietei iestājas grūtniecība, viņa jāinformē par to, ka iespējamie riski auglim nav zināmi.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kazirivimabs un imdevimabs izdalās cilvēka pienā, bet ir zināms, ka pirmajās dienās pēc dzemdībām mātes IgG nonāk pienā. Tā kā kazirivimabs un imdevimabs nepastarpināti un specifiski piesaistās pie SARS-CoV-2 pīķa proteīna un ņemot vērā zemo sistēmisko uzsūkšanos pēc antivielu iekšķīgas lietošanas, Ronapreve lietošanu barošanas ar krūti laikā var apsvērt, ja šo zāļu lietošana ir klīniski indicēta.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ronapreve neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kopumā klīniskajos pētījumos terapiju ar kazirivimabu un imdevimabu saņēma 7116 pētījumu dalībnieki (4666 pacienti - ar intravenozu infūziju un 2450 pacienti - ar subkutānu injekciju).

Nevēlamās blakusparādības, par ko ziņots visbiežāk, ir paaugstinātas jutības reakcijas, kas ietver ar infūziju saistītas reakcijas (ISR) un reakcijas injekcijas vietā (RIV).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības 3. tabulā ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un rašanās biežumam. Izmantotas šādas biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži (no $\geq 1/100$ līdz $1/10$), retāk (no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti (no $\geq 1/10000$ līdz $1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$).

3. tabula. Klīniskajos pētījumos novēroto nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Biežuma kategorija
Intravenoza ievadīšana		
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilakse	Reti
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis*	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums*	Reti
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša*	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi*	Retāk
	Nātrene*	Reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drebuļi*	Retāk
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ar infūziju saistītas reakcijas	Retāk
Subkutāna ievadīšana		
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi	Limfadenopātija	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze ¹ *	Reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcijas injekcijas vietā ¹	Bieži

¹ RIV ietver eritēmu, niezi, ekhimozi, tūsku, sāpes, jutīgumu un nātreni.

* Dažos gadījumos ISR un RIV simptomi ziņoti kā individuālas NBP.

Pediātriskā populācija

Intravenoza ievadīšana

Dati par pediātriskiem pacientiem vecumā līdz 18 gadiem nav pieejami.

Subkutāna ievadīšana

Pētījuma COV-2069 terapiju ar kazirivimabu un imdevimabu saņēma 66 pusaudži vecumā no 12 līdz 18 gadiem. Novērotais drošuma profils bija līdzīgs kā pieaugušiem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos pacientiem ievadīja devas līdz 4000 mg kazirivimaba un 4000 mg imdevimaba, kas aptuveni 7 reizes pārsniedz ieteicamo devu. Atšķirības starp intravenozi ievadītas 8000 mg devas un ieteicamās devas drošuma profiliem nebija būtiskas.

Kazirivimaba un imdevimaba pārdozēšanai nav zināms specifisks antidots. Pārdozēšanas ārstēšanā ir jāizmanto vispārēji atbalstoši pasākumi, tai skaitā dzīvībai svarīgo pazīmju kontrole, un pacienta klīniskā stāvokļa novērošana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Kazirivimabs

Farmakoterapeitiskā grupa: vēl nav piešķirta. ATĶ kods: vēl nav piešķirts.

Imdevimabs

Farmakoterapeitiskā grupa: vēl nav piešķirta. ATĶ kods: vēl nav piešķirts.

Darbības mehānisms

Kazirivimabs (IgG1 κ) un imdevimabs (IgG1 λ) ir divas rekombinantas cilvēka monoklonālās antivielas bez modifikācijām Fc reģionā. Kazirivimabs un imdevimabs piesaistās pie SARS-CoV-2 pīķa proteīna receptoru piesaistošā domēna (*receptor binding domain*; *RBD*) epitopiem, kas savstarpēji nepārklājas. Tas bloķē *RBD* piesaistīšanos pie cilvēka ACE2 receptora, novēršot vīrusa iekļūšanu šūnās.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

SARS-CoV-2 vīrusa neitralizācijas testā Vero E6 šūnās kazirivimabs, imdevimabs un kazirivimaba un imdevimaba kombinācija neitralizēja SARS-CoV-2 (izolāts USA-WA1/2020), un EC₅₀ vērtības bija attiecīgi 37,4 pM (0,006 μg/ml), 42,1 pM (0,006 μg/ml) un 31,0 pM (0,005 μg/ml).

Rezistence

Neveiksmīgas terapijas risks iespējams tad, ja radušies vīrusa varianti, kas ir rezistenti pret kazirivimaba un imdevimaba kombināciju.

Kazirivimaba, imdevimaba un kazirivimaba un imdevimaba kombinācijas neitralizējošā aktivitāte tika noteikta pret dažādiem S proteīna variantiem, tai skaitā pret zināmajiem bažas izraisošajiem/īpašas intereses variantiem, pret vīrusa nejutības pētījumos *in vitro* atklātajiem variantiem, kā arī pret publiski pieejamo SARS-CoV-2 genomu variantiem, kas iegūti no Visu gripas datu kopīgošanas globālās iniciatīvas (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data*; *GISAID*). Kazirivimaba un

imdevimaba neitralizējošā aktivitāte pret bažas izraisošajiem/īpašas intereses variantiem ir norādīta 4. tabulā.

4. tabula. Dati par kazirivimaba, imdevimaba un abu antivielu kombinācijas neitralizējošo ietekmi uz pseidotipētām vīrusiem līdzīgām daļiņām, kas kodē SARS-CoV-2 vīrusa īpašas intereses/bažas izraisošo* variantu S proteīna pilnu sekvenci vai tā substitūcijas

Celms ar substitūcijām piķa proteīnā	Galvenās pārbaudītās substitūcijas	Samazināta jutība pret kazirivimaba un imdevimaba kombināciju	Samazināta jutība pret kazirivimabu	Samazināta jutība pret imdevimabu
B.1.1.7 (izcelsme Lielbritānijā/Alfa)	Viss S proteīns ^a	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
B.1.351 (izcelsme Dienvidāfrikā/Bēta)	Viss S proteīns ^b	bez izmaiņām ^e	45 reizes	bez izmaiņām ^e
P.1 (izcelsme Brazīlijā/Gamma)	Viss S proteīns ^c	bez izmaiņām ^e	418 reizes	bez izmaiņām ^e
B.1.427/B.1.429 (izcelsme Kalifornijā/Epsilon)	L452R	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
B.1.526 (izcelsme Ņujorkā/Jota) ^f	E484K	bez izmaiņām ^e	25 reizes	bez izmaiņām ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (Izcelsme Indijā/Kappa)	L452R+E484Q	bez izmaiņām ^e	7 reizes	bez izmaiņām ^e
B.1.617.2/AY.3 (izcelsme Indijā/Delta)	L452R+T478K	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
AY.1/AY.2 ^g (izcelsme Indijā/Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	bez izmaiņām ^e	9 reizes	bez izmaiņām ^e
B.1.621/B.1.621.1 (izcelsme Kolumbijā/Mī)	R346K, E484K, N501Y	bez izmaiņām ^e	23 reizes ^e	bez izmaiņām ^e
C.37 (izcelsme Peru/Lambda)	L452Q+F490S	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omikrons)	Viss S proteīns ^h	>1013 reizes	>1732 reizes	>754 reizes

^a Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

^d Attiecībā uz AY.1 tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

^e Bez izmaiņām: jutības samazinājums ir ≤ 5 reizes.

^f Ne visos Ņujorkas celma izolātos ir substitūcija E484K (dati uz 2021. gada februāri).

^g Plašāk pazīstams kā "delta plus".

^h Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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.

*Īpašas intereses/bažas izraisošie varianti atbilstoši ASV Slimību kontroles un profilakses centra definīcijai (CDC, 2021) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}.

Pilnīgu sarakstu ar autentiskiem bažas izraisošajiem/īpašas intereses SARS-CoV-2 variantiem, kuru gadījumā noteikta jutība pret kazirivimabu, imdevimabu un abu antivielu kombināciju, skatīt 5. tabulā.

5. tabula. Dati par kazirivimaba, imdevimaba un abu antivielu kombinācijas neitralizējošo ietekmi uz autentiskajiem bažas izraisošajiem/īpašas intereses SARS-CoV-2 variantiem

Celms ar substitūcijām pīķa proteīnā	Samazināta jutība pret kazirivimaba un imdevimaba kombināciju	Samazināta jutība pret kazirivimabu	Samazināta jutība pret imdevimabu
B.1.1.7 (izcelsme Lielbritānijā/Alfa)	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a
B.1.351 (izcelsme Dienvidāfrikā/Bēta)	bez izmaiņām ^a	5 reizes	bez izmaiņām ^a
P.1 (izcelsme Brazīlijā/Gamma)	bez izmaiņām ^a	371 reize	bez izmaiņām ^a
B.1.617.1 (izcelsme Indijā/Kappa)	bez izmaiņām ^a	6 reizes	bez izmaiņām ^a
B.1.617.2 (izcelsme Indijā/Delta)	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a

^a Bez izmaiņām: jutības samazinājums ir ≤ 5 reizes.

Klīniskā efektivitāte

COVID-19 ārstēšana

COV-2067 bija randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts klīniskais pētījums par kazirivimaba un imdevimaba lietošanu COVID-19 pacientu ārstēšanā (simptomātiska SARS-CoV-2 infekcija, kas noteikta ar kvantitatīvo reversās transkripcijas polimerāzes ķēdes reakciju [*RT-qPCR*]), kuriem nebija nepieciešams papildu skābeklis.

Šī klīniskā pētījuma 3. fāzes 1. kohortas dalībnieki, kuri iepriekš nebija vakcinēti pret SARS-CoV-2, 7 dienu laikā pēc simptomu sākuma tika randomizēti iedalīti grupās terapijai ar vienu, intravenozi ievadītu 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba devu (n=1347), 1200 mg kazirivimaba un 1200 mg imdevimaba devu (n=2036) vai placebo (n=2009).

3. fāzes 1. kohortas dalībniekiem bija vismaz viens protokolā norādītais smagas COVID-19 slimības riska faktors (vecums >50 gadi; aptaukošanās, kas definēta kā $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$; kardiovaskulāra slimība, tostarp hipertensija; hroniska plaušu slimība, tostarp astma; 1. vai 2. tipa cukura diabēts; hroniska nieru slimība, tostarp pacienti, kuri saņem dialīzi; hroniska aknu slimība; grūtniecība; imūnsistēmas nomākums).

Vecuma mediāna bija 50 gadi (13,1% dalībnieku bija vecumā no 65 gadiem), un 51,4% dalībnieku bija sievietes. Demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma sākumā starp kazirivimaba un imdevimaba un placebo terapijas grupām bija labi līdzsvarots.

Primārais mērķa kritērijs bija to pētījuma dalībnieku skaits, kuriem laikā līdz 29. dienai bija ≥ 1 ar COVID-19 saistītas hospitalizācijas epizode vai bija iestājusies jebkāda cēloņa izraisīta nāve.

6. tabula. Kopsavilkums par primārā mērķa kritērija rezultātiem 3. fāzes pētījumā COV-2067

	1200 mg i.v.	Placebo	2400 mg i.v.	Placebo
	n=1192	n=1193	n=1812	n=1790
mFAS pacienti, kuriem laikā līdz 29. dienai bija ≥ 1 ar COVID-19 saistīta hospitalizācijas epizode vai iestājās nāve				
Riska samazinājums	72,5% ($p < 0,0001$)		70,9% ($p < 0,0001$)	
Pacientu ar notikumu, skaits	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: modificētu pilnas analīzes populāciju (*modified full analysis set*) veidoja tie pētījuma dalībnieki, kuriem randomizācijas brīdī bija pozitīva SARS-CoV-2 atrade nazofaringeālās (NF) iztriepes *RT-qPCR* testā un vismaz viens smagas COVID-19 slimības riska faktors.

Laika mediāna līdz simptomu izzušanai atbilstoši ierakstiem klīniskā pētījuma ikdienas simptomu dienasgrāmatā samazinājās no 13 dienām placebo grupā līdz 10 dienām abu kazirivimaba un imdevimaba devu grupās ($p < 0,0001$).

COVID-19 profilakse

COV-2069 bija randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts klīniskais pētījums, kurā subkutāni lietota 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba deva COVID-19 profilaksē tika salīdzināta ar placebo, ar SARS-CoV-2 inficētu simptomātisku personu (primārā infekciozā persona jeb atsaucis gadījums) sadzīves kontaktpersonām bez simptomiem. Dalībnieki iepriekš nebija vakcināti pret SARS-CoV-2.

Pētījuma dalībnieki attiecībā 1:1 tika randomizēti iedalīti grupās terapijai ar kazirivimaba un imdevimaba kombināciju vai placebo, kas subkutāni tika ievadīts 96 stundu laikā pēc pozitīvas SARS-CoV-2 atrades (*RT-qPCR*) primārās infekciozās personas paraugā.

Grupās randomizēti iedalītie pētījuma dalībnieki ar negatīvu SARS-CoV-2 atradi *RT-qPCR* testā veidoja A kohortu, bet dalībnieki ar pozitīvu SARS-CoV-2 atradi *RT-qPCR* testā – B kohortu.

A kohorta

Primārās analīzes populāciju veidoja tie dalībnieki, kuriem pirms terapijas *RT-qPCR* testā bija negatīva SARS-CoV-2 atrade un kas bija seronegatīvi. No primārās efektivitātes analīzes tika izslēgti seropozitīvi pētījuma dalībnieki un dalībnieki ar pirms terapijas neprecizētu vai nenoteiktu seroloģisko statusu.

Terapijas sākumā primārās analīzes populācijā vecuma mediāna bija 44 gadi (9% dalībnieku bija vecumā no 65 gadiem) un 54% dalībnieku bija sievietes. Demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma sākumā starp kazirivimaba un imdevimaba un placebo terapijas grupām bija ļoti līdzsvarots.

Primārais mērķa kritērijs bija to pētījuma dalībnieku īpatsvars, kuriem laikā līdz 29. dienai radās simptomātiska, ar *RT-qPCR* testu apstiprināta COVID-19 slimība. COVID-19 slimības rašanās risks kazirivimaba un imdevimaba terapijas grupā statistiski nozīmīgi bija par 81% mazāks nekā placebo grupā. Jūtīgumu analīzē, kurā tika iekļauti visi dalībnieki, kuri pētījuma sākumā bija *RT-qPCR* negatīvi, neņemot vērā seroloģisko statusu pirms terapijas, konstatēja statistiski nozīmīgu COVID-19 attīstības riska samazinājumu par 82% lietojot kazirivimabu un imdevimabu salīdzinot ar placebo.

7. tabula. Pētījuma COV-2069 A kohortas primārā analīze

	kazirivimabs un imdevimabs (viena 1200 mg deva)	Placebo
Primārās analīzes populācija: seronegativitāte terapijas sākumā	n = 753	n = 752
COVID-19 risks		
Līdz 29. dienai (primārais mērķa kritērijs)		
Nekoriģēts risks samazinājums (Koriģēta izredžu attiecība, p vērtība)	81% (0,17; p<0,0001)	
Personu ar notikumiem, skaits	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹ Ticamības intervāls (TI) ar p vērtību ir balstīts uz izredžu attiecību (kazirivimaba un imdevimaba grupas un placebo grupas salīdzinājums), izmantojot logistiskās regresijas modeli ar nemainīgu terapijas grupas, vecumgrupas (vecums gados: no >=12 līdz<50 vai >=50) un reģiona (ASV vai ārpus ASV) kategorisko efektu.

B kohorta

Primārās analīzes populāciju veidoja dalībnieki bez simptomiem, kuriem pirms terapijas *RT-qPCR* testā bija pozitīva SARS-CoV-2 atrade un kas bija seronegatīvi.

Pirms terapijas primārās analīzes populācijā vecuma mediāna bija 40 gadi (11% dalībnieku bija vecumā no 65 gadiem), un 55% dalībnieku bija sievietes. Demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma sākumā starp kazirivimaba un imdevimaba un placebo terapijas grupām bija labi līdzsvarots.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pētījuma dalībnieku īpatsvars, kuriem laikā līdz 29. dienai radās ar *RT-qPCR* testu apstiprināts COVID-19. COVID-19 rašanās risks kazirivimaba un imdevimaba grupā samazinājās par 31% salīdzinājumā ar placebo grupu. Jūtīguma analīzē, kurā neatkarīgi no sākotnējā seroloģiskā statusa tika iekļauti visi dalībnieki ar pozitīvu atradi *RT-qPCR* testā pirms terapijas, kazirivimaba un imdevimaba terapijas grupā tika novērots par 35% mazāks ar *RT-qPCR* apstiprināta COVID-19 risks nekā placebo grupā.

8. tabula. Pētījuma COV-2069 B kohortas primārā analīze

	kazirivimabs un imdevimabs (viena 1200 mg deva)	Placebo
Primārās analīzes populācija: seronegativitāte terapijas sākumā	n = 100	n = 104
COVID-19 risks		
Kopējais risks samazinājums laikā līdz 29. dienai (primārais mērķa kritērijs)		
Nekoriģēts risks samazinājums (Koriģēta izredžu attiecība, p vērtība)	31% (0,54; p=0,0380)	
Personu ar notikumiem, skaits	29 (29%)	44 (42,3%)

¹ Ticamības intervāls (TI) ar p vērtību ir balstīts uz izredžu attiecību (kazirivimaba un imdevimaba grupas un placebo grupas salīdzinājums), izmantojot logistiskās regresijas modeli ar nemainīgu terapijas grupas, vecumgrupas (vecums gados: no >=12 līdz<50 vai >=50) un reģiona (ASV vai ārpus ASV) kategorisko efektu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Klīniskajos pētījumos gan kazirivimabam, gan imdevimabam lineāra un devai proporcionāla FK bija raksturīga visā pētītajā intravenozi (no 150 līdz 4000 mg katras monoklonālās antivielas) un subkutāni (300 un 600 mg katras monoklonālās antivielas) ievadīto devu diapazonā.

Kazirivimaba un imdevimaba vidējā maksimālā koncentrācija (C_{max}), zemlīknes laukums no 0. līdz 28. dienai (AUC_{0-28}) un koncentrācija 28. dienā pēc devas ievadīšanas (C_{28}), ievadot vienu 1200 mg devu (600 mg katras monoklonālās antivielas) intravenozi (kazirivimabu attiecīgi 182,7 mg/l, 1754,9 mg/dienā/l, 37,9 mg/l, un imdevimabu attiecīgi 181,7 mg/l, 1600,8 mg/dienā/l, 27,3 mg/l), vai vienu 1200 mg devu (600 mg katras monoklonālās antivielas) subkutāni (kazirivimabu attiecīgi

52,5 mg/l, 1121,7 mg/dienā/l, 30,5 mg/l, un imdevimabu attiecīgi 49,2 mg/l, 1016,9 mg/dienā/l, 25,9 mg/l), bija līdzīga.

Tad, ja profilaksei pirms saskares ar COVID-2019 kazirivimabs un imdevimabs saskaņā ar intravenozas vai subkutānas lietošanas shēmu tika lietots pa 300 mg katras antivielas mēnesī pēc sākotnējās (piesātinošās) devas 600 mg katras antivielas, kazirivimaba un imdevimaba mediānā prognozētā minimālā koncentrācija serumā līdzsvara stāvoklī bija līdzīga vidējai koncentrācijai serumā, kas tika noteikta 29. dienā pēc vienas subkutāni ievadītas kazirivimaba un imdevimaba 1200 mg (600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba) devas.

Uzsūkšanās

Kazirivimabu un imdevimabu intravenozi ievadot ar vienu devu, kas saturēja 600 mg katras monoklonālās antivielas, maksimālā koncentrācija serumā tika novērota infūzijas beigās. Laika mediānas (diapazons) aplēstās vērtības līdz maksimālajai kazirivimaba un imdevimaba (T_{max}) koncentrācijai serumā pēc vienas subkutāni ievadītas devas, kas saturēja 600 mg katras monoklonālās antivielas, kazirivimabam un imdevimabam ir attiecīgi 6,7 (diapazons 3,4 - 13,6) un 6,6 (diapazons 3,4 - 13,6) dienas. Pēc vienas subkutāni ievadītas devas, kas saturēja 600 mg katras monoklonālās antivielas, aplēstā kazirivimaba un imdevimaba biopieejamība bija attiecīgi 71,8% un 71,7%.

Izkliede

Populācijas farmakokinētikas analīzē aprēķinātais kazirivimaba un imdevimaba kopējais izkļedes tilpums ir attiecīgi 7,161 l un 7,425 l.

Biotransformācija

Paredzams, ka kazirivimabs un imdevimabs kā cilvēka monoklonālās IgG1 antivielas kataboliskās bioķīmiskās reakcijās tiks sašķeltas par mazākiem peptīdiem un aminoskābēm tieši tāpat, kā tas notiek ar endogēnajiem IgG.

Eliminācija

Vidējais (5. procentile; 95. procentile) eliminācijas pusperiods serumā pēc katras monoklonālās antivielas 600 mg devas kazirivimabam un imdevimabam bija attiecīgi 29,8 (16,4; 43,1) dienas un 26,2 (16,9; 35,6) dienas.

Pediātriskā populācija

Pieaugušiem pacientiem ar COVID-19 (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, COV-2067 pētījumā), kuri saņēma vienu 1200 mg i.v. devu, vidējā \pm SD koncentrācija infūzijas beigās un 28. dienā pēc devas saņemšanas bija $172 \pm 96,9$ mg/l un $54,3 \pm 17,7$ mg/l kazirivimabam un 183 ± 101 mg/L and $45,3 \pm 13,1$ mg/l imdevimabam.

Pusaudžiem, kuri nebija inficēti ar SARS-CoV-2 (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, COV-2069 pētījumā) un kuri saņēma vienu 1200 mg s.c. devu, vidējā \pm SD koncentrācija 28. dienā pēc devas saņemšanas bija $44,9 \pm 14,7$ mg/l kazirivimabam un $36,5 \pm 13,2$ mg/l imdevimabam.

Kazirivimaba un imdevimaba farmakokinētika bērniem līdz 12 gadu vecumam nav noskaidrota.

Gados vecāki cilvēki

Populācijas FK analīzē vecums (no 18 līdz 96 gadiem) netika identificēts kā nozīmīgs kazirivimaba un imdevimaba FK kovariāts.

Nieru darbības traucējumi

Kazirivimaba un imdevimaba molekulmasas (> 69 kDa) dēļ nozīmīga to izvadīšana caur nierēm nav gaidāma.

Aknu darbības traucējumi

Nav paredzams, ka nozīmīgs kazirivimaba un imdevimaba daudzums tiks izvadīts caur aknām.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumi par kazirivimaba un imdevimaba kancerogenitāti, genotoksiskumu un toksisko ietekmi uz reproduktīvajām funkcijām nav veikti. Genotoksiskas vai kancerogēnas iedarbības potenciāls antivielu, tai skaitā kazirivimaba un imdevimaba, lietošanas gadījumā nav gaidāms. Pētījumā par kazirivimaba un imdevimaba krustenisko reaktivitāti pret audiem netika konstatēta to piesaistīšanās pie pieaugušu cilvēku un mērķaķu audiem un cilvēka augļa audiem.

Toksikoloģijas pētījumā ar garastes makakiem tika novērota ietekme uz aknām, kas nebija kaitīga (neliels, pārējais ASAT un ALAT līmeņa paaugstinājums).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
Polisorbāts 80
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons: 2 gadi

300 mg vienreizējas lietošanas flakoni kopējā iepakojumā

Pēc pirmās caurduršanas: zāles jāizlieto nekavējoties, bet atlikušais šķīdums ir jāiznīcina.

Intravenozai lietošanai sagatavots šķīdums

Flakonā esošais šķīdums pirms ievadīšanas ir jāatšķaida. Lietošanai sagatavotais šķīdums infūzijām ir jāizlieto nekavējoties. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 20 stundas istabas temperatūrā (līdz 25 °C) un 72 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C. No mikrobioloģiskā viedokļa lietošanai sagatavots šķīdums infūzijām ir jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdumu nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz zāļu lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Ja intravenozo infūziju maiss ir uzglabāts ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet tam aptuveni 30 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.

Subkutānai ievadīšanai sagatavoto šļirču uzglabāšana

Lietošanai sagatavotās šļirces ir jāizlieto nekavējoties. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas istabas temperatūrā (līdz 25 °C) un 72 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C. Ja šķīdumu nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz zāļu lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Ja šļirces ir uzglabātas ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet tam aptuveni 10 – 15 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Nesasaldēt.

Nekratīt.

Uzglabāt flakonus oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ronapreve ir pildīts 6 ml caurspīdīga 1. tipa stikla flakonos.

Ronapreve 300 mg + 300 mg šķīdums injekcijām/infūzijām, vienreizējas lietošanas flakoni

Katrā kastītē ir pa vienam flakonam no katras anti vielas:

Iepakojumā ir divi 6 ml caurspīdīga 1. klases stikla flakoni ar butilgumijas aizbāzni - vienā flakonā ir 2,5 ml šķīduma, kas satur 300 mg kazirivimaba, bet otrā flakonā ir 2,5 ml šķīduma, kas satur 300 mg imdevimaba.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ronapreve sagatavošana intravenozai infūzijai

Ronapreve šķīdums lietošanai ir jā sagatavo veselības aprūpes speciālistam, ievērojot aseptikas noteikumus:

1. Aptuveni 20 minūtes pirms šķīduma sagatavošanas izņemiet kazirivimaba un imdevimaba flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai.
 - Nepakļaujiet tieši karstuma iedarbībai.
 - Flakonus nekratīt.
2. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai kazirivimaba un imdevimaba flakoni nesatur daļiņas un vai nav mainījusies šķīduma krāsa. Ja tiek konstatēts kaut kas no minētā, flakons ir jāiznīcina un jāizmanto jauns flakons.
 - Šķīdumam katrā flakonā ir jābūt dzidram līdz nedaudz opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam.
3. Paņemiet iepriekš uzpildītu intravenozo infūziju maisu (no polivinilhlorīda [PVH] vai poliolefīna [PO]), kas satur 50 ml, 100 ml, 150 ml vai 250 ml 0,9% nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīduma injekcijām.
4. Izmantojot sterilu šļirci un adatu no attiecīgajiem flakoniem atvelciet nepieciešamo kazirivimaba un imdevimaba koncentrāta tilpumu un injicējiet to iepriekš uzpildītajā infūziju maisā ar 0,9% nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).
5. Maigi samaisiet infūziju maisa saturu, to apgrozot. Nekratiet.
6. Ronapreve nesatur konservantus, tādēļ lietošanai sagatavots šķīdums infūzijai ir jāizlieto nekavējoties.

Ronapreve ievadīšana ar intravenozu infūziju

- Paņemiet infūzijas veikšanai nepieciešamos piederumus:
 - Infūziju sistēmu no polivinilhlorīda (PVH), PVH, kas izklāts ar polietilēnu (PE), vai poliuretāna (PU).
 - Intravenozo infūziju sistēmā ievietojamu vai tai pievienojamu 0,2 - 5 μm filtru no poliētersulfona, polisulfona vai poliamīda.
- Pievienojiet infūzijas sistēmu intravenozo infūziju maisam.
- Sagatavojiet sistēmu ievadīšanai.

- Visu maisā esošo šķīdumu infūzijām ar sūkni vai pilienu sistēmu ievadiet pacientam caur intravenozu līniju, kas satur sterilu, ievietojamu vai pievienojamu 0,2 - 5 µm filtru no poliētersulfona, polisulfona vai poliamīda intravenozai ievadīšanai.
- Lietošanai sagatavoto šķīdumu infūzijai pacientam nedrīkst ievadīt vienlaikus ar citām zālēm. Kazirivimaba un imdevimaba šķīduma saderība ar intravenozi lietojamiem šķīdumiem un zālēm, kas nav 0,9 % nātrija hlorīda vai 5 % glikozes šķīdums injekcijām, nav zināma.
- Pēc infūzijas pabeigšanas izskalojiet sistēmu ar 0,9 % nātrija hlorīda vai 5 % glikozes šķīdumu injekcijām, lai visa nepieciešamā deva nonāktu pacienta asinīs.
- Pēc intravenozās infūzijas jānodrošina pacienta uzraudzība atbilstoši vietējai klīniskajai praksei.

Ronapreve šķīduma sagatavošana subkutānai injekcijai

Aptuveni 20 minūtes pirms šķīduma sagatavošanas izņemiet kazirivimaba un imdevimaba flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai.

Nepakļaujiet tiešai karstuma iedarbībai.

Flakonus nekratīt.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai kazirivimaba un imdevimaba flakoni nesatur daļiņas un vai nav mainījusies šķīduma krāsa. Ja tiek konstatēts kaut kas no minētā, flakons ir jāiznīcina un jāizmanto jauns flakons. Šķīdumam katrā flakonā ir jābūt dzidram līdz nedaudz opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaišidzeltenam.

1. Ronapreve jāgatavo lietošanai, izmantojot atbilstošu skaitu šļircu (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā). Sagatvojiet polipropilēna 3 ml vai 5 ml šļirci ar *Luer* tipa savienojumu un 21G izmēra šķīdumu pārneses adatas.
2. Izmantojot sterilu adatu un šļirci no katra atbilstošā flakona katrā šļircē atvelciet atbilstošu kazirivimaba un imdevimaba koncentrāta tilpumu (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā). Ja kombinētā kopējā deva ir 1200 mg, jābūt sagatavotām pavisam 4 šļircēm; ja kombinētā kopējā deva ir 600 mg - pavisam 2 šļircēm. Atlikušo koncentrātu uzglabājiēt tā, kā norādīts 6.3. apakšpunktā.
3. 21G izmēra šķīdumu pārneses adatu aizstājiet ar 25G vai 27G izmēra adatu subkutānai injekcijai.
4. Šīs zāles nesatur konservantus, tādēļ lietošanai sagatavotās šļircēs ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles ievadīt uzreiz nav iespējams, lietošanai sagatavotās kazirivimaba un imdevimaba šļircēs var uzglabāt ne ilgāk par 72 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C ne ilgāk par 72 stundām, vai istabas temperatūrā līdz 25 °C - ne ilgāk par 24 stundām. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet šļircēm aptuveni 10 - 15 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.

Ronapreve ievadīšana ar subkutānu injekciju

- Ronapreve 1200 mg devas (600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba) subkutānai ievadīšanai sameklējiet un sagatvojiet 4 šļirci (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā).
- Ronapreve 600 mg devas (300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba) subkutānai ievadīšanai sameklējiet un sagatvojiet 2 šļirci (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā).
- Tilpuma dēļ, subkutānās injekcijas ievadiet secīgi, katru citā ķermeņa vietā (augšstilbā, augšdelmu ārējā virsmā vai vēderā, izvairoties no 5 cm rādiusa ap nabu un vidukļa zonas).

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietojot un likvidējot šļirci un citus asus medicīniskos piederumus, ir jāievēro šādi nosacījumi:

- Adatas un šļirci nekad nedrīkst lietot atkārtoti.
- Visas lietotās adatas un šļirci ir jāievieto aso priekšmetu tvertnē (necaurdurama un vienreizējas lietošanas tvertne).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1601/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 12. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml šķīdums injekcijām/infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1332 mg daudzdevu flakoni kopējā iepakojumā

Katrs kazirivimaba daudzdevu flakons satur 1332 mg kazirivimaba (*casirivimabum*) 11,1 ml šķīduma (120 mg/ml).

Katrs imdevimaba daudzdevu flakons satur 1332 mg imdevimaba (*imdevimabum*) 11,1 ml šķīduma (120 mg/ml).

Kazirivimabs un imdevimabs ir divas rekombinantās cilvēka monoklonālas IgG1 antivielas, kas tiek iegūtas Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām/infūzijām.

Dzidrs līdz nedaudz opalescējošs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, kura pH ir 6,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ronapreve ir indicēts:

- COVID-19 ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija un kuriem ir paaugstināts smaga COVID-19 attīstības risks (skatīt 4.2. apakšpunktu);
- COVID-19 profilaksei pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietojot Ronapreve, jāņem vērā informācija par Ronapreve aktivitāti pret bažas izraisošajiem vīrusa variantiem (*variants of concern*). Skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ievadīšana jāveic apstākļos, kuros iespējama smagu paaugstinātas jutības reakciju, piemēram, anafilakses, novēršana. Pēc ievadīšanas jānodrošina pacienta uzraudzība atbilstoši vietējai klīniskajai praksei.

Devas

Ārstēšana

Pieaugušiem pacientiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg deva ir 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba, kas tiek ievadīta ar vienu intravenozu infūziju vai ar subkutānu injekciju (skatīt 1. tabulu). Skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu.

Kazirivimabs kopā ar imdevimabu ir jāievada 7 dienu laikā pēc COVID-19 simptomu parādīšanās.

Profilakse

Profilakse pēc saskares ar COVID-19

Pieaugušiem pacientiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg deva ir 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba, kas tiek ievadīta ar vienu intravenozu infūziju vai ar subkutānu injekciju (skatīt 1. un 2. tabulu).

Pēc saskares ar COVID-19 gadījumu kazirivimaba un imdevimaba kombinācija ir jāievada, cik drīz vien iespējams.

Profilakse pirms saskares ar COVID-19

Pieaugušiem pacientiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg sākumdeva ir 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba, kas tiek ievadīta ar vienu intravenozu infūziju vai ar subkutānu injekciju (skatīt 1. un 2. tabulu). Turpmākās devas - 300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba var ievadīt ik pēc 4 nedēļām ar vienu intravenozu infūziju vai subkutānas injekcijas veidā līdz brīdim, kad profilakse vairs nav nepieciešama. Dati par atkārtotu dozēšanu ilgāk par 24 nedēļām (6 devām) nav pieejami.

Izlaista deva

Lietojot atkārtotu devu veidā profilaksei pirms saskares ar COVID-19, gadījumā, ja tiek izlaista Ronapreve deva, tā ir jāievada, cik drīz vien iespējams. Pēc tam devu ievadīšanas grafiks ir jāpielāgo tā, lai starp devām saglabātos atbilstošs starplaiks.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Kazirivimaba un imdevimaba drošums un efektivitāte bērniem līdz 12 gadu vecumam līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ronapreve ir paredzēts lietošanai tikai intravenozi vai subkutāni.

Intravenoza infūzija

Sīkākus norādījumus par Ronapreve sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

1. tabula. Norādījumi par Ronapreve (kazirivimaba un imdevimaba) ieteicamo atšķaidīšanu intravenozām infūzijām

Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona un jāievada vienā iepriekš uzpildītā 0,9% nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīdumu saturošā 50-250 ml infūziju maisā, vienlaicīgai ievadīšanai
Terapija, profilakse pēc saskares ar COVID-19 (vienu devu), profilakse pirms saskares ar COVID-19 (sākumdevu)	600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba	10 ml	5 ml no viena kazirivimaba 1332 mg daudzdevu flakona 5 ml no viena imdevimaba 1332 mg daudzdevu flakona
Profilakse pirms saskares ar COVID-19 (atkārtota deva)	300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml no viena kazirivimaba 1332 mg daudzdevu flakona 2,5 ml no viena imdevimaba 1332 mg daudzdevu flakona

Infūzija ir jāievada 20-30 minūšu laikā. Ja pacientam rodas jebkādas ar infūziju saistītas komplikācijas vai citas nevēlamas blakusparādības pazīmes, var samazināt infūzijas ātrumu, infūziju pārtraukt uz laiku vai to pilnīgi pārtraukt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Subkutāna injekcija

Sīkākus norādījumus par Ronapreve sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Kazirivimaba un imdevimaba subkutānās injekcijas ir jāievada secīgi, katru injekciju ievadot citā ķermeņa vietā (augšstilbos, augšdelmu ārējās virsmās vai vēderā, izvairoties no 5 cm rādiusa ap nabu un vidukļa zonas).

2. tabula. Ronapreve (kazirivimaba un imdevimaba) sagatavošana subkutānai injekcijai

Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona, lai sagatavotu 4 šļircēs
Terapija, profilakse pēc saskares ar COVID-19 (viena deva), profilakse pirms saskares ar COVID-19 (sākumdeva)	600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba	10 ml	2,5 ml (2x) no viena kazirivimaba 1332 mg daudzdevu flakona 2,5 ml (2x) no viena imdevimaba 1332 mg daudzdevu flakona
Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona, lai sagatavotu 2 šļircēs
Profilakse pirms saskares ar COVID-19 (atkārtota deva)	300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml no viena kazirivimaba 1332 mg daudzdevu flakona 2,5 ml no viena imdevimaba 1332 mg daudzdevu flakona

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Aktivitāte pret SARS-CoV-2 variantiem

Pieņemot lēmumus par Ronapreve lietošanu ārstēšanai vai profilaksei, jāņem vērā tas, kas ir zināms par cirkulējošo SARS-CoV-2 vīrusu īpašībām, tai skaitā reģionālās vai ģeogrāfiskās atšķirības, kā arī pieejamā informācija par Ronapreve jutīguma modeļiem. Skatīt 5.1. apakšpunktu.

Ja ir pieejami molekulāro testu vai sekvencēšanas dati, tas jāņem vērā, izvēloties pretvīrusu terapiju, lai izslēgtu SARS-CoV-2 variantus, kam ir pierādīta samazināta jutība pret Ronapreve.

Subkutāna ievadīšana COVID-19 ārstēšanai

Ronapreve klīniskā efektivitāte, ievadot subkutāni, COVID-19 ārstēšanai nav izvērtēta klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kazirivimaba un imdevimaba farmakokinētika pirmās 48 stundās pēc 600 mg katras monoklonālās antivielas subkutānas ievadīšanas liecina par mazāku iedarbību serumā, salīdzinot ar tādas pašas devas ievadīšanu intravenozi. Nav zināms, vai sākotnējās sistēmiskās

iedarbības atšķirības izraisa atšķirības klīniskajā iedarbībā. Subkutāna ievadīšana ir ieteicama tikai gadījumos, ja intravenoza ievadīšana nav iespējama un tādēļ tiktu kavēta ārstēšana.

Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilakse

Pēc kazirivimaba un imdevimaba lietošanas ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā anafilaksi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam rodas klīniski nozīmīgas paaugstinātas jutības reakcijas vai anafilakses pazīmes vai simptomi, nekavējoties jāpārtrauc zāļu ievadīšana un jāsāk ārstēšana ar atbilstošiem medikamentiem un/vai atbalstošu aprūpi.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Pēc kazirivimaba un imdevimaba intravenozas ievadīšanas novērotas ar infūziju saistītas reakcijas (ISR).

Klīniskajos pētījumos tika novērotas galvenokārt vidēji smagas ISR, un parasti tās radās infūzijas vai turpmāko 24 stundu laikā. Šo reakciju gadījumā bieži ziņotās pazīmes un simptomi bija slikta dūša, drebuļi, reibonis (vai ģībonis), izsitumi, nātrene un pietvīkums. Taču ar infūziju saistītas reakcijas var izpausties arī kā smagas vai dzīvībai bīstamas komplikācijas, un to gadījumā var būt arī citas pazīmes un simptomi.

ISR rašanās gadījumā infūziju var pārtraukt uz laiku, samazināt ievadīšanas ātrumu vai to pilnīgi pārtraukt.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Formāli pētījumi par mijiedarbību ar citām zālēm nav veikti. Kazirivimabs un imdevimabs ir monoklonālas antivielas, kas netiek izvadītas caur nierēm vai metabolizētas citohroma P450 enzīmu sistēmā; tādēļ mijiedarbība ar vienlaikus lietotām zālēm, kas tiek izvadītas caur nierēm vai ir citohroma P450 enzīmu substrāti, inducētāji vai inhibitori, ir maz ticama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par kazirivimaba un imdevimaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Reproaktīvās toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Ir zināms, ka cilvēka G1 imūnglobulīns (IgG1) šķērso placentu. Nav zināms, vai kazirivimaba un imdevimaba iespējamā nonākšana augļa asinīs nodrošina terapeitisku ieguvumu vai rada risku auglim. Taču, ņemot vērā to, ka kazirivimabs un imdevimabs nepastarpināti un specifiski piesaistās pie SARS-CoV-2 pīķa proteīna un ka pētījumos par krustenisko reaktivitāti pret audiem netika novērota šo antivielu krusteniska piesaistīšanās pie reproduktīvās sistēmas vai augļa audiem, negatīva ietekme uz augļa attīstību nav gaidāma. Grūtniecības laikā Ronapreve drīkst lietot tikai tad, ja, ņemot vērā visus saistītos veselības faktorus, iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku mātei un auglim. Ja šo zāļu lietošanas laikā sievietei iestājas grūtniecība, viņa jāinformē par to, ka iespējamie riski auglim nav zināmi.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kazirivimabs un imdevimabs izdalās cilvēka pienā, bet ir zināms, ka pirmajās dienās pēc dzemdībām mātes IgG nonāk pienā. Tā kā kazirivimabs un imdevimabs nepastarpināti un specifiski piesaistās pie SARS-CoV-2 pīķa proteīna un ņemot vērā zemo sistēmisko uzsūkšanos pēc antivielu iekšķīgas lietošanas, Ronapreve lietošanu barošanas ar krūti laikā var apsvērt, ja šo zāļu lietošana ir klīniski indicēta.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ronapreve neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kopumā klīniskajos pētījumos terapiju ar kazirivimabu un imdevimabu saņēma 7116 pētījumu dalībnieki (4666 pacienti - ar intravenozu infūziju un 2450 pacienti - ar subkutānu injekciju).

Nevēlamās blakusparādības, par ko ziņot visbiežāk, ir paaugstinātas jutības reakcijas, kas ietver ar infūziju saistītas reakcijas (ISR) un reakcijas injekcijas vietā (RIV).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības 3. tabulā ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un rašanās biežumam. Izmantotas šādas biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži (no $\geq 1/100$ līdz $1/10$), retāk (no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti (no $\geq 1/10000$ līdz $1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$).

3. tabula. Klīniskajos pētījumos novēroto nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Biežuma kategorija
Intravenoza ievadīšana		
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilakse	Reti
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis*	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums*	Reti
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša*	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi*	Retāk
	Nātrene*	Reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drebuļi*	Retāk
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ar infūziju saistītas reakcijas	Retāk
Subkutāna ievadīšana		
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi	Limfadenopātija	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze ¹ *	Reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcijas injekcijas vietā ¹	Bieži

¹ RIV ietver eritēmu, niezi, ekhimozi, tūsku, sāpes, jutīgumu un nātreni.

* Dažos gadījumos ISR un RIV simptomi ziņoti kā individuālas NBP.

Pediātriskā populācija

Intravenoza ievadīšana

Dati par pediātriskiem pacientiem vecumā līdz 18 gadiem nav pieejami.

Subkutāna ievadīšana

Pētījuma COV-2069 terapiju ar kazirivimabu un imdevimabu saņēma 66 pusaudži vecumā no 12 līdz 18 gadiem. Novērotais drošuma profils bija līdzīgs kā pieaugušiem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos pacientiem ievadīja devas līdz 4000 mg kazirivimaba un 4000 mg imdevimaba, kas aptuveni 7 reizes pārsniedz ieteicamo devu. Atšķirības starp intravenozi ievadītas 8000 mg devas un ieteicamās devas drošuma profiliem nebija būtiskas.

Kazirivimaba un imdevimaba pārdozēšanai nav zināms specifisks antidots. Pārdozēšanas ārstēšanā ir jāizmanto vispārēji atbalstoši pasākumi, tai skaitā dzīvībai svarīgo pazīmju kontrole, un pacienta klīniskā stāvokļa novērošana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Kazirivimabs

Farmakoterapeitiskā grupa: vēl nav piešķirta. ATĶ kods: vēl nav piešķirts.

Imdevimabs

Farmakoterapeitiskā grupa: vēl nav piešķirta. ATĶ kods: vēl nav piešķirts.

Darbības mehānisms

Kazirivimabs (IgG1 κ) un imdevimabs (IgG1 λ) ir divas rekombinantas cilvēka monoklonālās antivielas bez modifikācijām Fc reģionā. Kazirivimabs un imdevimabs piesaistās pie SARS-CoV-2 pīķa proteīna receptoru piesaistošā domēna (*receptor binding domain*; *RBD*) epitopiem, kas savstarpēji nepārklājas. Tas bloķē *RBD* piesaistīšanos pie cilvēka ACE2 receptora, novēršot vīrusa iekļūšanu šūnās.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

SARS-CoV-2 vīrusa neitralizācijas testā Vero E6 šūnās kazirivimabs, imdevimabs un kazirivimaba un imdevimaba kombinācija neitralizēja SARS-CoV-2 (izolāts USA-WA1/2020), un EC₅₀ vērtības bija attiecīgi 37,4 pM (0,006 μg/ml), 42,1 pM (0,006 μg/ml) un 31,0 pM (0,005 μg/ml).

Rezistence

Neveiksmīgas terapijas risks iespējams tad, ja radušies vīrusa varianti, kas ir rezistenti pret kazirivimaba un imdevimaba kombināciju.

Kazirivimaba, imdevimaba un kazirivimaba un imdevimaba kombinācijas neitralizējošā aktivitāte tika noteikta pret dažādiem S proteīna variantiem, tai skaitā pret zināmajiem bažas izraisošajiem/īpašas intereses variantiem, pret vīrusa nejutības pētījumos *in vitro* atklātajiem variantiem, kā arī pret publiski pieejamo SARS-CoV-2 genomu variantiem, kas iegūti no Visu gripas datu kopīgošanas globālās iniciatīvas (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data*; *GISAID*). Kazirivimaba un

imdevimaba neitralizējošā aktivitāte pret bažas izraisošajiem/īpašas intereses variantiem ir norādīta 4. tabulā.

4. tabula. Dati par kazirivimaba, imdevimaba un abu antivielu kombinācijas neitralizējošo ietekmi uz pseidotipētām vīrusiem līdzīgām daļiņām, kas kodē SARS-CoV-2 vīrusa īpašas intereses/bažas izraisošo* variantu S proteīna pilnu sekvenci vai tā substitūcijas

Celms ar substitūcijām piķa proteīnā	Galvenās pārbaudītās substitūcijas	Samazināta jutība pret kazirivimaba un imdevimaba kombināciju	Samazināta jutība pret kazirivimabu	Samazināta jutība pret imdevimabu
B.1.1.7 (izcelsme Lielbritānijā/Alfa)	Viss S proteīns ^a	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
B.1.351 (izcelsme Dienvidāfrikā/Bēta)	Viss S proteīns ^b	bez izmaiņām ^e	45 reizes	bez izmaiņām ^e
P.1 (izcelsme Brazīlijā/Gamma)	Viss S proteīns ^c	bez izmaiņām ^e	418 reizes	bez izmaiņām ^e
B.1.427/B.1.429 (izcelsme Kalifornijā/Epsilon)	L452R	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
B.1.526 (izcelsme Ņujorkā/Jota) ^f	E484K	bez izmaiņām ^e	25 reizes	bez izmaiņām ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (Izcelsme Indijā/Kappa)	L452R+E484Q	bez izmaiņām ^e	7 reizes	bez izmaiņām ^e
B.1.617.2/AY.3 (izcelsme Indijā/Delta)	L452R+T478K	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
AY.1/AY.2 ^g (izcelsme Indijā/Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	bez izmaiņām ^e	9 reizes	bez izmaiņām ^e
B.1.621/B.1.621.1 (izcelsme Kolumbijā/Mī)	R346K, E484K, N501Y	bez izmaiņām ^e	23 reizes ^e	bez izmaiņām ^e
C.37 (izcelsme Peru/Lambda)	L452Q+F490S	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omikrons)	Viss S proteīns ^h	>1013 reizes	>1732 reizes	>754 reizes

^a Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

^d Attiecībā uz AY.1 tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

^e Bez izmaiņām: jutības samazinājums ir ≤ 5 reizes.

^f Ne visos Ņujorkas celma izolātos ir substitūcija E484K (dati uz 2021. gada februāri).

^g Plašāk pazīstams kā "delta plus".

^h Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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.

*Īpašas intereses/bažas izraisošie varianti atbilstoši ASV Slimību kontroles un profilakses centra definīcijai (CDC, 2021) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}.

Pilnīgu sarakstu ar autentiskiem bažas izraisošajiem/īpašas intereses SARS-CoV-2 variantiem, kuru gadījumā noteikta jutība pret kazirivimabu, imdevimabu un abu antivielu kombināciju, skatīt 5. tabulā.

5. tabula. Dati par kazirivimaba, imdevimaba un abu antivielu kombinācijas neitralizējošo ietekmi uz autentiskajiem bažas izraisošajiem/īpašas intereses SARS-CoV-2 variantiem

Celms ar substitūcijām pīķa proteīnā	Samazināta jutība pret kazirivimaba un imdevimaba kombināciju	Samazināta jutība pret kazirivimabu	Samazināta jutība pret imdevimabu
B.1.1.7 (izcelsme Lielbritānijā/Alfa)	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a
B.1.351 (izcelsme Dienvidāfrikā/Bēta)	bez izmaiņām ^a	5 reizes	bez izmaiņām ^a
P.1 (izcelsme Brazīlijā/Gamma)	bez izmaiņām ^a	371 reize	bez izmaiņām ^a
B.1.617.1 (izcelsme Indijā/Kappa)	bez izmaiņām ^a	6 reizes	bez izmaiņām ^a
B.1.617.2 (izcelsme Indijā/Delta)	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a

^a Bez izmaiņām: jutības samazinājums ir ≤ 5 reizes.

Klīniskā efektivitāte

COVID-19 ārstēšana

COV-2067 bija randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts klīniskais pētījums par kazirivimaba un imdevimaba lietošanu COVID-19 pacientu ārstēšanā (simptomātiska SARS-CoV-2 infekcija, kas noteikta ar kvantitatīvo reversās transkripcijas polimerāzes ķēdes reakciju [*RT-qPCR*]), kuriem nebija nepieciešams papildu skābeklis.

Šī klīniskā pētījuma 3. fāzes 1. kohortas dalībnieki, kuri iepriekš nebija vakcinēti pret SARS-CoV-2, 7 dienu laikā pēc simptomu sākuma tika randomizēti iedalīti grupās terapijai ar vienu, intravenozi ievadītu 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba devu (n=1347), 1200 mg kazirivimaba un 1200 mg imdevimaba devu (n=2036) vai placebo (n=2009).

3. fāzes 1. kohortas dalībniekiem bija vismaz viens protokolā norādītais smagas COVID-19 slimības riska faktors (vecums >50 gadi; aptaukošanās, kas definēta kā $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$; kardiovaskulāra slimība, tostarp hipertensija; hroniska plaušu slimība, tostarp astma; 1. vai 2. tipa cukura diabēts; hroniska nieru slimība, tostarp pacienti, kuri saņem dialīzi; hroniska aknu slimība; grūtniecība; imūnsistēmas nomākums).

Vecuma mediāna bija 50 gadi (13,1% dalībnieku bija vecumā no 65 gadiem), un 51,4% dalībnieku bija sievietes. Demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma sākumā starp kazirivimaba un imdevimaba un placebo terapijas grupām bija labi līdzsvarots.

Primārais mērķa kritērijs bija to pētījuma dalībnieku skaits, kuriem laikā līdz 29. dienai bija ≥ 1 ar COVID-19 saistītas hospitalizācijas epizode vai bija iestājusies jebkāda cēloņa izraisīta nāve.

6. tabula. Kopsavilkums par primārā mērķa kritērija rezultātiem 3. fāzes pētījumā COV-2067

	1200 mg i.v.	Placebo	2400 mg i.v.	Placebo
	n=1192	n=1193	n=1812	n=1790
mFAS pacienti, kuriem laikā līdz 29. dienai bija ≥ 1 ar COVID-19 saistīta hospitalizācijas epizode vai iestājās nāve				
Riska samazinājums	72,5% ($p < 0,0001$)		70,9% ($p < 0,0001$)	
Pacientu ar notikumu, skaits	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: modificētu pilnas analīzes populāciju (*modified full analysis set*) veidoja tie pētījuma dalībnieki, kuriem randomizācijas brīdī bija pozitīva SARS-CoV-2 atrade nazofaringeālās (NF) iztriepes RT-qPCR testā un vismaz viens smagas COVID-19 slimības riska faktors.

Laika mediāna līdz simptomu izzušanai atbilstoši ierakstiem klīniskā pētījuma ikdienas simptomu dienasgrāmatā samazinājās no 13 dienām placebo grupā līdz 10 dienām abu kazirivimaba un imdevimaba devu grupās ($p < 0,0001$).

COVID-19 profilakse

COV-2069 bija randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts klīniskais pētījums, kurā subkutāni lietota 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba deva COVID-19 profilaksē tika salīdzināta ar placebo, ar SARS-CoV-2 inficētu simptomātisku personu (primārā infekciozā persona jeb atsaucis gadījums) sadzīves kontaktpersonām bez simptomiem. Dalībnieki iepriekš nebija vakcināti pret SARS-CoV-2.

Pētījuma dalībnieki attiecībā 1:1 tika randomizēti iedalīti grupās terapijai ar kazirivimaba un imdevimaba kombināciju vai placebo, kas subkutāni tika ievadīts 96 stundu laikā pēc pozitīvas SARS-CoV-2 atrades (RT-qPCR) primārās infekciozās personas paraugā.

Grupās randomizēti iedalītie pētījuma dalībnieki ar negatīvu SARS-CoV-2 atradi RT-qPCR testā veidoja A kohortu, bet dalībnieki ar pozitīvu SARS-CoV-2 atradi RT-qPCR testā – B kohortu.

A kohorta

Primārās analīzes populāciju veidoja tie dalībnieki, kuriem pirms terapijas RT-qPCR testā bija negatīva SARS-CoV-2 atrade un kas bija seronegatīvi. No primārās efektivitātes analīzes tika izslēgti seropozitīvi pētījuma dalībnieki un dalībnieki ar pirms terapijas neprecizētu vai nenoteiktu seroloģisko statusu.

Terapijas sākumā primārās analīzes populācijā vecuma mediāna bija 44 gadi (9% dalībnieku bija vecumā no 65 gadiem) un 54% dalībnieku bija sievietes. Demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma sākumā starp kazirivimaba un imdevimaba un placebo terapijas grupām bija labi līdzsvarots.

Primārais mērķa kritērijs bija to pētījuma dalībnieku īpatsvars, kuriem laikā līdz 29. dienai radās simptomātiska, ar RT-qPCR testu apstiprināta COVID-19 slimība. COVID-19 slimības rašanās risks kazirivimaba un imdevimaba terapijas grupā statistiski nozīmīgi bija par 81% mazāks nekā placebo grupā. Jūtīgumu analīzē, kurā tika iekļauti visi dalībnieki, kuri pētījuma sākumā bija RT-qPCR negatīvi, neņemot vērā seroloģisko statusu pirms terapijas, konstatēja statistiski nozīmīgu COVID-19 attīstības riska samazinājumu par 82% lietojot kazirivimabu un imdevimabu salīdzinot ar placebo.

7. tabula. Pētījuma COV-2069 A kohortas primārā analīze

	kazirivimabs un imdevimabs (viena 1200 mg deva)	Placebo
Primārās analīzes populācija: seronegativitāte terapijas sākumā	n = 753	n = 752
COVID-19 risks		
Līdz 29. dienai (primārais mērķa kritērijs)		
Nekoriģēts riska samazinājums (Koriģēta izredžu attiecība, p vērtība)	81% (0,17; p<0,0001)	
Personu ar notikumiem, skaits	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹ Ticamības intervāls (TI) ar p vērtību ir balstīts uz izredžu attiecību (kazirivimaba un imdevimaba grupas un placebo grupas salīdzinājums), izmantojot logistiskās regresijas modeli ar nemainīgu terapijas grupas, vecumgrupas (vecums gados: no >=12 līdz<50 vai >=50) un reģiona (ASV vai ārpus ASV) kategorisko efektu.

B kohorta

Primārās analīzes populāciju veidoja dalībnieki bez simptomiem, kuriem pirms terapijas *RT-qPCR* testā bija pozitīva SARS-CoV-2 atrade un kas bija seronegatīvi.

Pirms terapijas primārās analīzes populācijā vecuma mediāna bija 40 gadi (11% dalībnieku bija vecumā no 65 gadiem), un 55% dalībnieku bija sievietes. Demogrāfiskais un slimības raksturojums pētījuma sākumā starp kazirivimaba un imdevimaba un placebo terapijas grupām bija labi līdzsvarots.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pētījuma dalībnieku īpatsvars, kuriem laikā līdz 29. dienai radās ar *RT-qPCR* testu apstiprināts COVID-19. COVID-19 rašanās risks kazirivimaba un imdevimaba grupā samazinājās par 31% salīdzinājumā ar placebo grupu. Jūtīguma analīzē, kurā neatkarīgi no sākotnējā seroloģiskā statusa tika iekļauti visi dalībnieki ar pozitīvu atradi *RT-qPCR* testā pirms terapijas, kazirivimaba un imdevimaba terapijas grupā tika novērots par 35% mazāks ar *RT-qPCR* apstiprināta COVID-19 risks nekā placebo grupā.

8. tabula. Pētījuma COV-2069 B kohortas primārā analīze

	kazirivimabs un imdevimabs (viena 1200 mg deva)	Placebo
Primārās analīzes populācija: seronegativitāte terapijas sākumā	n = 100	n = 104
COVID-19 risks		
Kopejais riska samazinājums laikā līdz 29. dienai (primārais mērķa kritērijs)		
Nekoriģēts riska samazinājums (Koriģēta izredžu attiecība, p vērtība)	31% (0,54; p=0,0380)	
Personu ar notikumiem, skaits	29 (29%)	44 (42,3%)

¹ Ticamības intervāls (TI) ar p vērtību ir balstīts uz izredžu attiecību (kazirivimaba un imdevimaba grupas un placebo grupas salīdzinājums), izmantojot logistiskās regresijas modeli ar nemainīgu terapijas grupas, vecumgrupas (vecums gados: no >=12 līdz<50 vai >=50) un reģiona (ASV vai ārpus ASV) kategorisko efektu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Klīniskajos pētījumos gan kazirivimabam, gan imdevimabam lineāra un devai proporcionāla FK bija raksturīga visā pētītajā intravenozi (no 150 līdz 4000 mg katras monoklonālās antivielas) un subkutāni (300 un 600 mg katras monoklonālās antivielas) ievadīto devu diapazonā.

Kazirivimaba un imdevimaba vidējā maksimālā koncentrācija (C_{max}), zemlīknes laukums no 0. līdz 28. dienai (AUC_{0-28}) un koncentrācija 28. dienā pēc devas ievadīšanas (C_{28}), ievadot vienu 1200 mg devu (600 mg katras monoklonālās antivielas) intravenozi (kazirivimabu attiecīgi 182,7 mg/l, 1754,9 mg/dienā/l, 37,9 mg/l, un imdevimabu attiecīgi 181,7 mg/l, 1600,8 mg/dienā/l, 27,3 mg/l), vai vienu 1200 mg devu (600 mg katras monoklonālās antivielas) subkutāni (kazirivimabu attiecīgi

52,5 mg/l, 1121,7 mg/dienā/l, 30,5 mg/l, un imdevimabu attiecīgi 49,2 mg/l, 1016,9 mg/dienā/l, 25,9 mg/l), bija līdzīga.

Tad, ja profilaksei pirms saskares ar COVID-2019 kazirivimabs un imdevimabs saskaņā ar intravenozas vai subkutānas lietošanas shēmu tika lietots pa 300 mg katras antivielas mēnesī pēc sākotnējās (piesātinošās) devas 600 mg katras antivielas, kazirivimaba un imdevimaba mediānā prognozētā minimālā koncentrācija serumā līdzsvara stāvoklī bija līdzīga vidējai koncentrācijai serumā, kas tika noteikta 29. dienā pēc vienas subkutāni ievadītas kazirivimaba un imdevimaba 1200 mg (600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba) devas.

Uzsūkšanās

Kazirivimabu un imdevimabu intravenozi ievadot ar vienu devu, kas saturēja 600 mg katras monoklonālās antivielas, maksimālā koncentrācija serumā tika novērota infūzijas beigās. Laika mediānas (diapazons) aplēstās vērtības līdz maksimālajai kazirivimaba un imdevimaba (T_{max}) koncentrācijai serumā pēc vienas subkutāni ievadītas devas, kas saturēja 600 mg katras monoklonālās antivielas, kazirivimabam un imdevimabam ir attiecīgi 6,7 (diapazons 3,4 - 13,6) un 6,6 (diapazons 3,4 - 13,6) dienas. Pēc vienas subkutāni ievadītas devas, kas saturēja 600 mg no katras monoklonālās antivielas, aplēstā kazirivimaba un imdevimaba biopieejamība bija attiecīgi 71,8% un 71,7%.

Izkliede

Populācijas farmakokinētikas analīzē aprēķinātais kazirivimaba un imdevimaba kopējais izklijes tilpums ir attiecīgi 7,161 l un 7,425 l.

Biotransformācija

Paredzams, ka kazirivimabs un imdevimabs kā cilvēka monoklonālās IgG1 antivielas kataboliskās bioķīmiskās reakcijās tiks sašķeltas par mazākiem peptīdiem un aminoskābēm tieši tāpat, kā tas notiek ar endogēnajiem IgG.

Eliminācija

Vidējais (5. procentile; 95. procentile) puseliminācijas periods serumā pēc katras monoklonālās antivielas 600 mg devas kazirivimabam un imdevimabam bija attiecīgi 29,8 (16,4; 43,1) dienas un 26,2 (16,9; 35,6) dienas.

Pediātriskā populācija

Pieaugušiem pacientiem ar COVID-19 (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, COV-2067 pētījumā), kuri saņēma vienu 1200 mg i.v. devu, vidējā \pm SD koncentrācija infūzijas beigās un 28. dienā pēc devas saņemšanas bija $172 \pm 96,9$ mg/l un $54,3 \pm 17,7$ mg/l kazirivimabam un 183 ± 101 mg/L and 45.3 ± 13.1 mg/l imdevimabam.

Pusaudžiem, kuri nebija inficēti ar SARS-CoV-2 (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, COV-2069 pētījumā) un kuri saņēma vienu 1200 mg s.c. devu, vidējā \pm SD koncentrācija 28. dienā pēc devas saņemšanas bija $44,9 \pm 14,7$ mg/l kazirivimabam un $36,5 \pm 13,2$ mg/l imdevimabam.

Kazirivimaba un imdevimaba farmakokinētika bērniem līdz 12 gadu vecumam nav noskaidrota.

Gados vecāki cilvēki

Populācijas FK analīzē vecums (no 18 līdz 96 gadiem) netika identificēts kā nozīmīgs kazirivimaba un imdevimaba FK kovariāts.

Nieru darbības traucējumi

Kazirivimaba un imdevimaba molekulmasas (> 69 kDa) dēļ nozīmīga to izvadīšana caur nierēm nav gaidāma.

Aknu darbības traucējumi

Nav paredzams, ka nozīmīgs kazirivimaba un imdevimaba daudzums tiks izvadīts caur aknām.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumi par kazirivimaba un imdevimaba kancerogenitāti, genotoksiskumu un toksisko ietekmi uz reproduktīvajām funkcijām nav veikti. Genotoksiskas vai kancerogēnas iedarbības potenciāls antivielu, tai skaitā kazirivimaba un imdevimaba, lietošanas gadījumā nav gaidāms. Pētījumā par kazirivimaba un imdevimaba krustenisko reaktivitāti pret audiem netika konstatēta to piesaistīšanās pie pieaugušu cilvēku un mērķaķu audiem un cilvēka augļa audiem.

Toksikoloģijas pētījumā ar garastes makakiem tika novērota ietekme uz aknām, kas nebija kaitīga (neliels, pārejošs ASAT un ALAT līmeņa paaugstinājums).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
Polisorbāts 80
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons: 2 gadi

1332 mg daudzdevu flakoni kopējā iepakojumā

Pēc pirmās caurduršanas: ja flakona saturs netiek izlietots nekavējoties, flakonā atlikušo šķīdumu var uzglabāt līdz 16 stundām istabas temperatūrā līdz 25 °C vai ne ilgāk par 48 stundām – ledusskapī (no 2 °C līdz 8 °C). Ja norādītie uzglabāšanas laiki un nosacījumi netiek ievēroti, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

Intravenozai lietošanai sagatavots šķīdums

Flakonā esošais šķīdums pirms ievadīšanas ir jāatšķaida. Lietošanai sagatavotais šķīdums infūzijām ir jāizlieto nekavējoties. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 20 stundas istabas temperatūrā (līdz 25 °C) un 72 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C. No mikrobioloģiskā viedokļa lietošanai sagatavots šķīdums infūzijām ir jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdumu nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz zāļu lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Ja intravenozo infūziju maiss ir uzglabāts ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet tam aptuveni 30 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.

Subkutānai ievadīšanai sagatavoto šļirču uzglabāšana

Lietošanai sagatavotās šļirces ir jāizlieto nekavējoties. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas istabas temperatūrā (līdz 25 °C) un 72 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C. Ja šķīdumu nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz zāļu

lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Ja šļirces ir uzglabātas ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet tam aptuveni 10 – 15 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Nesasaldēt.

Nekratīt.

Uzglabāt flakonus oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ronapreve ir pildīts 20 ml caurspīdīga 1. tipa stikla flakonos.

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml šķīdums injekcijām/infūzijām, daudzdevu flakoni

Katrā kastītē ir pa vienam flakonam no katras antiivielas:

Iepakojumā ir divi 20 ml caurspīdīga 1. klases stikla flakoni ar butilgumijas aizbāzni - vienā flakonā ir 11,1 ml šķīduma, kas satur 1332 mg kazirivimaba, bet otrā flakonā ir 11,1 ml šķīduma, kas satur 1332 mg imdevimaba.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ronapreve sagatavošana intravenozai infūzijai

Ronapreve šķīdums lietošanai ir jāsagatavo veselības aprūpes speciālistam, ievērojot aseptikas noteikumus:

1. Aptuveni 20 minūtes pirms šķīduma sagatavošanas izņemiet kazirivimaba un imdevimaba flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai.
 - Nepakļaujiet tiešai karstuma iedarbībai.
 - Flakonus nekratīt.
2. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai kazirivimaba un imdevimaba flakoni nesatur daļiņas un vai nav mainījusies šķīduma krāsa. Ja tiek konstatēts kaut kas no minētā, flakons ir jāiznīcina un jāizmanto jauns flakons.
 - Šķīdumam katrā flakonā ir jābūt dzidram līdz nedaudz opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam.
3. Paņemiet iepriekš uzpildītu intravenozo infūziju maisu (no polivinilhlorīda [PVH] vai poliolefīna [PO]), kas satur 50 ml, 100 ml, 150 ml vai 250 ml 0,9% nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīduma injekcijām.
4. Izmantojot sterilu šļirci un adatu no attiecīgajiem flakoniem atvelciet nepieciešamo kazirivimaba un imdevimaba koncentrāta tilpumu un injicējiet to iepriekš uzpildītajā infūziju maisā ar 0,9% nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).
5. Maigi samaisiet infūziju maisa saturu, to apgrozot. Nekratiet.
6. Ronapreve nesatur konservantus, tādēļ lietošanai sagatavots šķīdums infūzijai ir jāizlieto nekavējoties.

Ronapreve ievadīšana ar intravenozu infūziju

- Paņemiet infūzijas veikšanai nepieciešamos piederumus:
 - Infūziju sistēmu no polivinilhlorīda (PVH), PVH, kas izklāts ar polietilēnu (PE), vai poliuretāna (PU).
 - Intravenozo infūziju sistēmā ievietojamu vai tai pievienojamu 0,2 - 5 μm filtru no poliētersulfona, polisulfona vai poliamīda.
- Pievienojiet infūzijas sistēmu intravenozo infūziju maisam.
- Sagatvojiet sistēmu ievadīšanai.
- Visu maisā esošo šķīdumu infūzijām ar sūkni vai pilienu sistēmu ievadiet pacientam caur intravenozu līniju, kas satur sterilu, ievietojamu vai pievienojamu 0,2 - 5 μm filtru no poliētersulfona, polisulfona vai poliamīda intravenozai ievadīšanai.
- Lietošanai sagatavoto šķīdumu infūzijai pacientam nedrīkst ievadīt vienlaikus ar citām zālēm. Kazirivimaba un imdevimaba šķīduma saderība ar intravenozi lietojamiem šķīdumiem un zālēm, kas nav 0,9% nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīdums injekcijām, nav zināma.
- Pēc infūzijas pabeigšanas izskalojiet sistēmu ar 0,9% nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām, lai visa nepieciešamā deva nonāktu pacienta asinīs.
- Pēc intravenozās infūzijas jānodrošina pacienta uzraudzība atbilstoši vietējai klīniskajai praksei.

Ronapreve šķīduma sagatavošana subkutānai injekcijai

Aptuveni 20 minūtes pirms šķīduma sagatavošanas izņemiet kazirivimaba un imdevimaba flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai.

Nepakļaujiet tiešai karstuma iedarbībai.

Flakonus nekratīt.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai kazirivimaba un imdevimaba flakoni nesatur daļiņas un vai nav mainījusies šķīduma krāsa. Ja tiek konstatēts kaut kas no minētā, flakons ir jāiznīcina un jāizmanto jauns flakons. Šķīdumam katrā flakonā ir jābūt dzidram līdz nedaudz opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaišidzeltenam.

1. Ronapreve jāgatavo lietošanai, izmantojot atbilstošu skaitu šļircu (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā). Sagatvojiet polipropilēna 3 ml vai 5 ml šļirces ar *Luer* tipa savienojumu un 21G izmēra šķīdumu pārneses adatas.
2. Izmantojot sterilu adatu un šļirci no katra atbilstošā flakona katrā šļircē atvelciet atbilstošu kazirivimaba un imdevimaba koncentrāta tilpumu (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā). Ja kombinētā kopējā deva ir 1200 mg, jābūt sagatavotām pavisam 4 šļircēm; ja kombinētā kopējā deva ir 600 mg - pavisam 2 šļircēm. Atlikušo koncentrātu uzglabājiet tā, kā norādīts 6.3. apakšpunktā.
3. 21G izmēra šķīdumu pārneses adatu aizstājiet ar 25G vai 27G izmēra adatu subkutānai injekcijai.
4. Šīs zāles nesatur konservantus, tādēļ lietošanai sagatavotās šļirces ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles ievadīt uzreiz nav iespējams, lietošanai sagatavotās kazirivimaba un imdevimaba šļirces var uzglabāt ne ilgāk par 72 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C ne ilgāk par 72 stundām, vai istabas temperatūrā līdz 25 °C - ne ilgāk par 24 stundām. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet šļircēm aptuveni 10 - 15 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.

Ronapreve ievadīšana ar subkutānu injekciju

- Ronapreve 1200 mg devas (600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba) subkutānai ievadīšanai sameklējiet un sagatvojiet 4 šļirces (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā).
- Ronapreve 600 mg devas (300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba) subkutānai ievadīšanai sameklējiet un sagatvojiet 2 šļirces (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā).

- Tūlpuma dēļ, subkutānās injekcijas ievadiet secīgi, katru citā ķermeņa vietā (augšstilbā, augšdelmu ārējā virsmā vai vēderā, izvairoties no 5 cm rādiusa ap nabu un vidukļa zonas).

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietojot un likvidējot šļirci un citus asus medicīniskos piederumus, ir jāievēro šādi nosacījumi:

- Adatas un šļirci nekad nedrīkst lietot atkārtoti.
- Visas lietotās adatas un šļirci ir jāievieto aso priekšmetu tvertnē (necaurdurama un vienreizējas lietošanas tvertne).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1601/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 12. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer
NY 12144
ASV

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
ASV

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE – vienreizējai lietošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ronapreve 300 mg + 300 mg šķīdums injekcijām/infūzijām
casirivimabum/imdevimabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 300 mg/2,5 ml kazirivimaba (120 mg/ml).
Viens flakons satur 300 mg/2,5 ml imdevimaba (120 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-histidīns, L-histidīna monohidrochlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, saharoze, ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām/infūzijām

120 mg/ml

2 flakoni ar 2,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Intravenozai vai subkutānai lietošanai

i.v. lietošanai, kazirivimabs un imdevimabs jāievada vienlaikus

s.c. lietošanai, kazirivimabs un imdevimabs jāievada secīgi

Tikai vienreizējai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. **Flakonus nekratīt.** Uzglabāt flakonus ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1601/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērīja

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
KAZIRIVIMABA FLAKONA ETIĶETE – vienreizējas lietošanas flakons**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ronapreve 300 mg + 300 mg šķīdums injekcijām/infūzijām
casirivimabum
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

300 mg/2,5 ml

6. CITA

Jālieto kopā ar imdevimabu

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
IMDEVIMABA FLAKONA ETIKETE – vienreizējas lietošanas flakons**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ronapreve 300 mg + 300 mg šķīdums injekcijām/infūzijām
imdevimabum
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

300 mg/2,5 ml

6. CITA

Jālieto kopā ar kazirivimabu

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE – Daudzdevu

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml šķīdums injekcijām/infūzijām
casirivimabum/imdevimabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens daudzdevu flakons satur 1332 mg/11,1 ml kazirivimaba (120 mg/ml).
Viens daudzdevu flakons satur 1332 mg/11,1 ml imdevimaba (120 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-histidīns, L-histidīna monohidrochlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, saharoze, ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām/infūzijām

120 mg/ml

2 daudzdevu flakoni ar 11,1 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Intravenozai vai subkutānai lietošanai

i.v. lietošanai, kazirivimabs un imdevimabs jāievada vienlaikus

s.c. lietošanai, kazirivimabs un imdevimabs jāievada secīgi

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. **Flakonus nekratīt.** Uzglabāt flakonus ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1601/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
KAZIRIVIMABA FLAKONA ETIĶETE – daudzdevu flakons**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml šķīdums injekcijām/infūzijām
casirivimabum
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1332 mg/11,1 ml

6. CITA

Jālieto kopā ar imdevimabu

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
IMDEVIMABA FLAKONA ETIKETE – daudzdevu flakons**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml šķīdums injekcijām/infūzijām
imdevimabum
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1332 mg/11,1 ml

6. CITA

Jālieto kopā ar kazirivimabu

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ronapreve 300 mg + 300 mg šķīdums injekcijām/infūzijām casirivimabum un imdevimabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ronapreve un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms tiks ievadīts Ronapreve
3. Kā tiek ievadīts Ronapreve
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ronapreve
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ronapreve un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Ronapreve

Ronapreve sastāvā ir aktīvās vielas “kazirivimabs” un “imdevimabs”. Kazirivimabs un imdevimabs ir olbaltumvielu veidi, ko sauc par “monoklonālajām antivielām”.

Kādam nolūkam lieto Ronapreve

Ronapreve lieto, lai ārstētu pieaugušos un pusaudžus no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg ar COVID-19 slimību, kuriem:

- nav nepieciešama papildu skābekļa terapija COVID-19 ārstēšanai un
- pamatojoties uz ārsta izvērtējumu, ir paaugstināts risks, ka slimība var kļūt smaga.

Ronapreve lieto COVID-19 profilaksei pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg.

Kā Ronapreve darbojas

Ronapreve piestiprinās pie koronavīrusa virsmas olbaltumvielas, ko sauc par “pīķa proteīnu”. Tas novērš vīrusa iekļūšanu šūnās un izplatīšanos uz citām šūnām.

2. Kas Jums jāzina pirms Ronapreve ievadīšanas

Jums nedrīkst ievadīt Ronapreve šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret kazirivimabu, imdevimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Šīs zāles var izraisīt alerģiskas reakcijas vai reakcijas pēc infūzijas vai injekcijas saņemšanas. Šo reakciju pazīmes ir uzskaitītas 4. punktā. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no šīm pazīmēm vai simptomiem.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam vai pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg.

Citas zāles un Ronapreve

Pirms Jūs lietojat Ronapreve, pastāstiet ārstam vai medmāsai, kura Jums to ievada, par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis.

Pēc Ronapreve lietošanas:

- pastāstiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam, ka Jums ir ievadītas šīs zāles COVID-19 ārstēšanai vai profilaksei;
- pastāstiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam, ka Jums ir ievadītas šīs zāles, ja plānojat saņemt COVID-19 vakcīnu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jūs esat grūtniece vai ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

- Tas ir tādēļ, ka informācija par šo zāļu drošumu, lietojot grūtniecības laikā, ir nepietiekama.
- Šīs zāles tiks lietotas tikai gadījumā, ja potenciālie ārstēšanas ieguvumi atsver iespējamo risku mātei un nedzimušajam bērnam.

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

- Tas ir tādēļ, ka šobrīd vēl nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā un kā tās varētu ietekmēt bērnu vai mātes piena veidošanos.
- Ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai turpināt bērna barošanu ar krūti vai uzsākt ārstēšanu ar šīm zālēm.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka šīs zāles ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus.

3. Kā tiek ievadīts Ronapreve

Cik daudz Jums ievadīs

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg ieteicamā deva COVID-19 ārstēšanai un profilaksei ir 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba.

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg pastāvīgai COVID-19 profilaksei ieteicamā sākumdeva ir 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba, bet turpmāk šīs zāles ik pēc 4 nedēļām tiek ievadītas 300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba devā.

Kā šīs zāles tiek ievadītas

Kazirivimabu un imdevimabu kopā var ievadīt ar vienu 20-30 minūtes ilgu intravenozu infūziju (pilienu sistēmu) vai arī ar secīgi ievadītām zemādas injekcijām, kas tiek veiktas dažādās ķermeņa vietās, gadījumā, ja infūzijas dēļ tiktu kavēta ārstēšana. Ārsts vai medmāsa pieņems lēmumu par Jūsu novērošanas ilgumu pēc zāļu ievadīšanas. Tas nepieciešams, lai pārlicinātos, ka Jums nerodas blakusparādības.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot Ronapreve, ziņots par turpmāk minētajām blakusparādībām.

Reakcijas pēc infūzijas saņemšanas

Nekavējoties informējiet ārstu, ja infūzijas laikā vai pēc tās Jums rodas kāda no turpmāk minētajām alergisku reakciju vai reakciju pazīmēm. Var būt nepieciešama infūzijas ātruma samazināšana, tā pārtraukšana vai izbeigšana un Jums var būt nepieciešamas citas zāles, lai ārstētu šos simptomus. Alerģisku reakciju vai ar infūziju saistītu reakciju pazīmes un simptomi var būt:

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- nelabuma sajūta (slikta dūša);
- drebuļi;
- reibonis;
- izsitumi.

Reti: var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem

- smaga alergiska reakcija (anafilakse);
- niezoši izsitumi;
- piesarkums.

Reakcijas pēc subkutānas (zemādas) injekcijas saņemšanas

Nekavējoties informējiet ārstu, ja pēc injekcijas saņemšanas Jums rodas kāda no šīm reakcijas pazīmēm.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- apsārtums, nieze, zilumi, pietūkums, sāpes vai niezoši izsitumi injekcijas ievadīšanas vietā.

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- reibonis;
- pietūkuši limfmezgli injekcijas vietas tuvumā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ronapreve

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējās kastītes un flakona etiķetes pēc "Derīgs līdz" un "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Ronapreve slimnīcā vai klīnikā uzglabās veselības aprūpes speciālisti, ievērojot tālāk minētos nosacījumus:

- **Pirms lietošanas**, Ronapreve šķīduma koncentrāta neatvērtais iepakojums jāuzglabā ledusskapī līdz ievadīšanas dienai. Pirms atšķaidīšanas ļaujiet šķīduma koncentrātam sasilt līdz istabas temperatūrai.
- **Pēc atšķaidīšanas**, Ronapreve jālieto nekavējoties. Ja nepieciešams, maisus ar atšķaidīto šķīdumu drīkst glabāt ledusskapī 2 °C – 8 °C temperatūrā ne ilgāk kā 72 stundas vai istabas temperatūrā līdz 25 °C ne ilgāk kā 20 stundas. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet infūziju šķīdumam aptuveni 30 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Sagatavotās šļirces jālieto nekavējoties. Ja nepieciešams, sagatavotās šļirces drīkst glabāt ledusskapī 2 °C – 8 °C temperatūrā ne ilgāk kā 72 stundas, vai istabas temperatūrā līdz 25 °C ne ilgāk kā 24 stundas. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet šļircēm aptuveni 10 – 15 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās satur daļiņas vai mainījušas krāsu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ronapreve satur

- Aktīvās vielas ir kazirivimabs un imdevimabs. Katrs 6 ml vienreizējas lietošanas flakons satur 300 mg kazirivimaba vai 300 mg imdevimaba.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, saharoze un ūdens injekcijām.

Ronapreve ārējais izskats un iepakojums

Ronapreve ir šķīdums injekcijām/infūzijām. Tas ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, kas ir pieejams iepakojumos pa 2 flakoniem, viens flakons katrai aktīvajai vielai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem. Sīkākai informācijai skatīt zāļu aprakstu.

Norādījumi veselības aprūpes speciālistiem

Ronapreve 300 mg + 300 mg šķīdums injekcijām/infūzijām

Kazirivimabs un imdevimabs jāievada vienlaikus intravenozas infūzijas veidā (pēc atšķaidīšanas) vai secīgi subkutānas injekcijas veidā.

Kazirivimabs:

Katrs kazirivimaba vienreizējas lietošanas flakons satur 300 mg kazirivimaba 2,5 ml (120 mg/ml), dzidra līdz nedaudz opalescējoša un bezkrāsaina līdz gaiši dzeltena šķīduma veidā.

Imdevimabs:

Katrs imdevimaba vienreizējas lietošanas flakons satur 300 mg imdevimaba 2,5 ml (120 mg/ml), dzidra līdz nedaudz opalescējoša un bezkrāsaina līdz gaiši dzeltena šķīduma veidā.

Kopsavilkums par ārstēšanu un profilaksi

Ronapreve lietošana ir indicēta:

- COVID-19 slimības ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija un kuriem ir paaugstināts smagas COVID-19 formas attīstības risks;
- COVID-19 profilaksei pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg.

Ieteicamā deva ir:

- 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba vai
- 300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba.

Sagatavošanās intravenozas infūzijas ievadīšanai

Ronapreve šķīduma koncentrāts jāatšķaida ar 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīdumu vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām, ievērojot aseptikas noteikumus. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

1. Aptuveni 20 minūtes pirms šķīduma sagatavošanas izņemiet kazirivimaba un imdevimaba flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai. Nepakļaujiet tieši karstuma iedarbībai. Flakonus nekratīt.
2. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai kazirivimaba un imdevimaba flakoni nesatur daļiņas un vai nav mainījusies šķīduma krāsa. Ja tiek konstatēts kaut kas no minētā, flakons ir jāiznīcina un jāizmanto jauns flakons.
 - Šķīdumam katrā flakonā ir jābūt dzidram līdz nedaudz opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam.
3. Paņemiet iepriekš uzpildītu intravenozo infūziju maisu (no polivinilhlorīda [PVH] vai poliolefīna [PO]), kas satur 50 ml, 100 ml, 150 ml vai 250 ml 0,9% nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīduma injekcijām.
4. Izmantojot sterilu šļirci un adatu no attiecīgajiem flakoniem atvelciet nepieciešamo kazirivimaba un imdevimaba koncentrāta tilpumu un injicējiet to iepriekš uzpildītajā infūzijā maisā ar 0,9% nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām (skatīt 1. tabulu).
5. Maīgi samaisiet infūziju maisa saturu, to apgrozot. Nekratiet.
6. Ronapreve nesatur konservantus, tādēļ lietošanai sagatavots šķīdums infūzijai ir jāizlieto nekavējoties.

- Ja zāles ievadīt uzreiz nav iespējams, atšķaidīto kazirivimaba un imdevimaba šķīdumu infūzijām var uzglabāt ne ilgāk par 72 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C vai istabas temperatūrā līdz 25 °C ne ilgāk par 20 stundām. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet infūziju šķīdumam aptuveni 30 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.

1. tabula. Norādījumi par Ronapreve (kazirivimabs un imdevimabs) ieteicamo atšķaidīšanu intravenozām infūzijām

Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona un jāievada vienā iepriekš uzpildītā 0,9% nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīdumu saturošā 50-250 ml infūziju maisā, vienlaicīgai ievadīšanai
Terapija, profilakse pēc saskares ar COVID-19 (viena deva), profilakse pirms saskares ar COVID-19 (sākumdeva)	600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba	10 ml	Pa 2,5 ml no diviem kazirivimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakoniem Pa 2,5 ml no diviem imdevimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakoniem
Profilakse pirms saskares ar COVID-19 (atkārtota deva)	300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml no viena kazirivimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakona 2,5 ml no viena imdevimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakona

Zāļu ievadīšana ar intravenozu infūziju

Ronapreve infūzijas šķīdums ir jāievada kvalificētam veselības aprūpes speciālistam, ievērojot aseptikas noteikumus.

- Paņemiet infūzijas veikšanai nepieciešamos piederumus:
 - Infūziju sistēmu no polivinilhlorīda (PVH), PVH, kas izklāts ar polietilēnu (PE), vai poliuretāna (PU).
 - Intravenozo infūziju sistēmā ievietojamu vai tai pievienojamu 0,2 - 5 µm filtru no poliētersulfona, polisulfona vai poliamīda.
- Pievienojiet infūzijas sistēmu intravenozo infūziju maisam.
- Sagatavojiet sistēmu ievadīšanai.
- Visu maisā esošo šķīdumu infūzijām ar sūkni vai pilienu sistēmu ievadiet pacientam caur intravenozu līniju, kas satur sterilu, ievietojamu vai pievienojamu 0,2 - 5 µm filtru no poliētersulfona, polisulfona vai poliamīda intravenozai ievadīšanai.
- Infūzija ir jāievada 20-30 minūšu laikā. Ja pacientam rodas jebkādas ar infūziju saistītas komplikācijas vai citas nevēlamas blakusparādības pazīmes, var samazināt infūzijas ātrumu, infūziju pārtraukt uz laiku vai to pilnīgi pārtraukt.
- Lietošanai sagatavoto šķīdumu infūzijai pacientam nedrīkst ievadīt vienlaikus ar citām zālēm. Kazirivimaba un imdevimaba šķīduma saderība ar intravenozi lietojamiem šķīdumiem un zālēm, kas nav 0,9% nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīdums injekcijām, nav zināma.
- Pēc infūzijas pabeigšanas izskalojiet sistēmu ar 0,9% nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām, lai visa nepieciešamā deva nonāktu pacienta asinīs.

Sagatavošanās subkutānai injekcijai

Aptuveni 20 minūtes pirms šķīduma sagatavošanas izņemiet kazirivimaba un imdevimaba flakonu(-us) no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai. Nepakļaujiet tiešai karstuma iedarbībai. Flakonus nekratīt.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai kazirivimaba un imdevimaba flakons(-i) nesatur daļiņas un vai nav mainījusies šķīduma krāsa. Ja tiek konstatēts kaut kas no minētā, flakons ir jāiznīcina un jāizmanto jauns flakons. Šķīdumam katrā flakonā ir jābūt dzidram līdz nedaudz opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaišidzeltenam.

1. Ronapreve jā sagatavo lietošanai, izmantojot atbilstošu skaitu šļircu (skatīt 2. tabulu). Sagatavojiet polipropilēna 3 ml vai 5 ml šļirces ar *Luer* tipa savienojumu un 21G izmēra šķīdumu pārneses adatas.
2. Izmantojot sterilu šļirci un adatu no katra atbilstošā flakona katrā šļircē atvelciet atbilstošu kazirivimaba un imdevimaba koncentrāta tilpumu (skatīt 2. tabulu). Ja kombinētā kopējā deva ir 1200 mg, jābūt sagatavotām pavisam 4 šļircēm; ja kombinētā kopējā deva ir 600 mg - pavisam 2 šļircēm. Atlikušo koncentrātu uzglabājiet tā, kā norādīts.
3. 21G izmēra šķīdumu pārneses adatu aizstājiet ar 25G vai 27G izmēra adatu subkutānai injekcijai.
4. Šīs zāles nesatur konservantus, tādēļ lietošanai sagatavotās šļirces ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles ievadīt uzreiz nav iespējams, lietošanai sagatavotās kazirivimaba un imdevimaba šļirces var uzglabāt ne ilgāk par 72 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C ne ilgāk par 72 stundām, vai istabas temperatūrā līdz 25 °C - ne ilgāk par 24 stundām. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet šļircēm aptuveni 10 - 15 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.

2. tabula. Ronapreve (kazirivimaba un imdevimaba) sagatavošana subkutānai injekcijai

Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona, lai sagatavotu 4 šļirces
Terapija, profilakse pēc saskares ar COVID-19 (viena deva), profilakse pirms saskares ar COVID-19 (sākumdeva)	600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba	10 ml	Pa 2,5 ml no diviem kazirivimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakoniem Pa 2,5 ml no diviem imdevimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakoniem
Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona, lai sagatavotu 2 šļirces
Profilakse pirms saskares ar COVID-19 (atkārtota deva)	300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml no viena kazirivimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakona 2,5 ml no viena imdevimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakona

Subkutānās injekcijas ievadīšana

- Ronapreve 1200 mg devas (600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba) subkutānai ievadīšanai sameklējiet un sagatavojiet 4 šļirces (skatīt 2. tabulu).

- Ronapreve 600 mg devas (300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba) subkutānai ievadīšanai sameklējiet un sagatavojiet 2 šļirci (skatīt 2. tabulu).
- Tilpuma dēļ kazirivimaba un imdevimaba subkutānās injekcijas jāievada secīgi, katru citā injekcijas vietā (augšstilbos, augšdelmu ārējās virsmās vai vēderā, izvairoties no 5 cm rādiusa ap nabu un vidukļa zonas).

Blakusparādību uzraudzība un ziņošana

- Saskaņā ar labo medicīnas praksi infūzijas un injekcijas laikā, kā arī pēc tās beigām uzraugiet, vai pacientam nerodas blakusparādības. Ja pacientam rodas jebkādas ar infūziju saistītas komplikācijas vai citas nevēlamas blakusparādības pazīmes, var samazināt infūzijas ātrumu vai infūziju uz laiku pārtraukt. Ja pacientam rodas klīniski nozīmīgas paaugstinātas jutības reakcijas vai anafilakses pazīmes vai simptomi, nekavējoties jāpārtrauc zāļu ievadīšana un jāsak ārstēšana ar atbilstošiem medikamentiem un/vai atbalstošu aprūpi.
- Par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām ziņojiet, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

Uzglabāšana

- **Pirms lietošanas** kazirivimaba un imdevimaba flakonus uzglabājiet ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C līdz brīdim, kad tie ir nepieciešami. Nelietojiet pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz flakoniem/kastītēm pēc “Derīgs līdz” vai “EXP”.
- Kazirivimaba un imdevimaba koncentrāti ir dzidri līdz nedaudz opalescējoši un bezkrāsaini līdz gaiši dzeltenīgi šķīdumi.
- **Pirms šķīdumu sagatavošanas lietošanai** ļaujiet kazirivimaba un imdevimaba flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (līdz 25 °C).
- **Pēc 6 ml flakona pirmreizējās caurduršanas** zāles ir jāizlieto nekavējoties, un atlikušās zāles ir jāiznīcina.
- **Pēc atšķaidīšanas** Ronapreve ir jāievada nekavējoties. Ja nepieciešams, infūziju maisus ar lietošanai sagatavoto šķīdumu var uzglabāt līdz 20 stundām istabas temperatūrā (līdz 25 °C) un ne ilgāk par 72 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C. No mikrobioloģiskā viedokļa lietošanai sagatavotais infūziju šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdumu nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz zāļu lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml šķīdums injekcijām/infūzijām casirivimabum un imdevimabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ronapreve un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms tiks ievadīts Ronapreve
3. Kā tiek ievadīts Ronapreve
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ronapreve
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ronapreve un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Ronapreve

Ronapreve sastāvā ir aktīvās vielas “kazirivimabs” un “imdevimabs”. Kazirivimabs un imdevimabs ir olbaltumvielu veidi, ko sauc par “monoklonālajām antivielām”.

Kādam nolūkam lieto Ronapreve

Ronapreve lieto, lai ārstētu pieaugušo un pusaudžus no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, ar COVID-19, kuriem:

- nav nepieciešama papildu skābekļa terapija COVID-19 ārstēšanai un
- pamatojoties uz ārsta izvērtējumu, ir paaugstināts risks, ka slimība var kļūt smaga.

Ronapreve lieto COVID-19 profilaksei pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg.

Kā Ronapreve darbojas

Ronapreve piestiprinās pie koronavīrusa virsmas olbaltumvielas, ko sauc par “pīķa proteīnu”. Tas novērš vīrusa iekļūšanu šūnās un izplatīšanos uz citām šūnām.

2. Kas Jums jāzina pirms Ronapreve ievadīšanas

Jums nedrīkst ievadīt Ronapreve šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret kazirivimabu, imdevimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Šīs zāles var izraisīt alerģiskas reakcijas vai reakcijas pēc infūzijas vai injekcijas saņemšanas. Šo reakciju pazīmes ir uzskaitītas 4. punktā. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no šīm pazīmēm vai simptomiem.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam vai pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg.

Citas zāles un Ronapreve

Pirms Jūs lietojat Ronapreve, pastāstiet ārstam vai medmāsai, kura Jums to ievada, par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis.

Pēc Ronapreve lietošanas:

- pastāstiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam, ka Jums ir ievadītas šīs zāles COVID-19 ārstēšanai vai profilaksei;
- pastāstiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam, ka Jums ir ievadītas šīs zāles, ja plānojat saņemt COVID-19 vakcīnu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jūs esat grūtniece vai ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

- Tas ir tādēļ, ka informācija par šo zāļu drošumu, lietojot grūtniecības laikā, ir nepietiekama.
- Šīs zāles tiks lietotas tikai gadījumā, ja potenciālie ārstēšanas ieguvumi atsver iespējamo risku mātei un nedzimušajam bērnam.

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

- Tas ir tādēļ, ka šobrīd vēl nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā un kā tās varētu ietekmēt bērnu vai mātes piena veidošanos.
- Ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai turpināt bērna barošanu ar krūti vai uzsākt ārstēšanu ar šīm zālēm.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka šīs zāles ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus.

3. Kā tiek ievadīts Ronapreve

Cik daudz Jums ievadīs

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg ieteicamā deva COVID-19 ārstēšanai un profilaksei ir 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba.

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg pastāvīgai COVID-19 profilaksei ieteicamā sākumdeva ir 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba, bet turpmāk šīs zāles ik pēc 4 nedēļām tiek ievadītas 300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba devā.

Kā šīs zāles tiek ievadītas

Kazirivimabu un imdevimabu kopā var ievadīt ar vienu 20-30 minūtes ilgu intravenozu infūziju (pilienu sistēmu) vai arī ar secīgi ievadītām zemādas injekcijām, kas tiek veiktas dažādās ķermeņa vietās, gadījumā, ja infūzijas dēļ tiktu kavēta ārstēšana. Ārsts vai medmāsa pieņems lēmumu par Jūsu novērošanas ilgumu pēc zāļu ievadīšanas. Tas nepieciešams, lai pārlicinātos, ka Jums nerodas blakusparādības.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot Ronapreve, ziņots par turpmāk minētajām blakusparādībām.

Reakcijas pēc infūzijas saņemšanas

Nekavējoties informējiet ārstu, ja infūzijas laikā vai pēc tās Jums rodas kāda no turpmāk minētajām alerģisku reakciju vai reakciju pazīmēm. Var būt nepieciešama infūzijas ātruma samazināšana, tā pārtraukšana vai izbeigšana un Jums var būt nepieciešamas citas zāles, lai ārstētu šos simptomus. Alerģisku reakciju vai ar infūziju saistītu reakciju pazīmes un simptomi var būt:

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- nelabuma sajūta (slikta dūša);
- drebuļi;
- reibonis;
- izsitumi.

Reti: var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem

- smaga alerģiska reakcija (anafilakse);
- niezoši izsitumi;
- piesarkums.

Reakcijas pēc subkutānas (zemādas) injekcijas saņemšanas

Nekavējoties informējiet ārstu, ja pēc injekcijas saņemšanas Jums rodas kāda no šīm reakcijas pazīmēm.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- apsārtums, nieze, zilumi, pietūkums, sāpes vai niezoši izsitumi injekcijas ievadīšanas vietā.

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- reibonis;
- pietūkuši limfmezgli injekcijas vietas tuvumā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ronapreve

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējās kastītes un flakona etiķetes pēc "Derīgs līdz" un "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Ronapreve slimnīcā vai klīnikā uzglabās veselības aprūpes speciālisti, ievērojot tālāk minētos nosacījumus:

- **Pirms lietošanas**, Ronapreve šķīduma koncentrāta neatvērtais iepakojums jāuzglabā ledusskapī līdz ievadīšanas dienai. Pirms atšķaidīšanas ļaujiet šķīduma koncentrātam sasilt līdz istabas temperatūrai.
- **Pēc atšķaidīšanas**, Ronapreve jālieto nekavējoties. Ja nepieciešams, maisus ar atšķaidīto šķīdumu drīkst glabāt ledusskapī 2 °C – 8 °C temperatūrā ne ilgāk kā 72 stundas, vai istabas temperatūrā līdz 25 °C ne ilgāk kā 20 stundas. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet infūziju šķīdumam aptuveni 30 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Sagatavotās šļirces jālieto nekavējoties. Ja nepieciešams, sagatavotās šļirces drīkst glabāt ledusskapī 2 °C – 8 °C temperatūrā ne ilgāk kā 72 stundas, vai istabas temperatūrā līdz 25 °C ne ilgāk kā 24 stundas. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet šļircēm aptuveni 10 – 15 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās satur daļiņas vai mainījušas krāsu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ronapreve satur

- Aktīvās vielas ir kazirivimabs un imdevimabs. Katrs 20 ml daudzdevu flakons satur 1332 mg kazirivimaba vai 1332 mg imdevimaba.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, saharoze un ūdens injekcijām.

Ronapreve ārējais izskats un iepakojums

Ronapreve ir šķīdums injekcijām/infūzijām. Tas ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums, kas ir pieejams iepakojumos pa 2 flakoniem, viens flakons katrai aktīvajai vielai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem. Sīkākai informācijai skatīt zāļu aprakstu.

Norādījumi veselības aprūpes speciālistiem

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml šķīdums injekcijām/infūzijām

Kazirivimabs un imdevimabs jāievada vienlaikus intravenozas infūzijas veidā (pēc atšķaidīšanas) vai secīgi subkutānas injekcijas veidā.

Kazirivimabs:

Katrs kazirivimaba daudzdevu flakons satur 1332 mg kazirivimaba (*casirivimabum*) 11,1 ml (120 mg/ml), dzidra līdz nedaudz opalescējoša un bezkrāsaina līdz gaiši dzeltena šķīduma veidā.

Imdevimabs:

Katrs imdevimaba daudzdevu flakons satur 1332 mg imdevimaba (*imdevimabum*) 11,1 ml (120 mg/ml), dzidra līdz nedaudz opalescējoša un bezkrāsaina līdz gaiši dzeltena šķīduma veidā.

Kopsavilkums par ārstēšanu un profilaksi

Ronapreve lietošana ir indicēta:

- COVID-19 slimības ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija un kuriem ir paaugstināts smagas COVID-19 formas attīstības risks;
- COVID-19 profilaksei pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg.

Ieteicamā deva ir:

- 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba vai
- 300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba.

Sagatavošanās intravenozas infūzijas ievadīšanai

Ronapreve šķīduma koncentrāts jāatšķaida ar 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīdumu vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām, ievērojot aseptikas noteikumus. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

1. Aptuveni 20 minūtes pirms šķīduma sagatavošanas izņemiet kazirivimaba un imdevimaba flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai. Nepakļaujiet tieši karstuma iedarbībai. Flakonus nekratīt.
2. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai kazirivimaba un imdevimaba flakoni nesatur daļiņas un vai nav mainījusies šķīduma krāsa. Ja tiek konstatēts kaut kas no minētā, flakons ir jāiznīcina un jāizmanto jauns flakons.
 - Šķīdumam katrā flakonā ir jābūt dzidram līdz nedaudz opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam.
3. Paņemiet iepriekš uzpildītu intravenozo infūziju maisu (no polivinilhlorīda [PVH] vai poliolefīna [PO]), kas satur 50 ml, 100 ml, 150 ml vai 250 ml 0,9% nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīduma injekcijām.
4. Izmantojot sterilu šļirci un adatu no attiecīgajiem flakoniem atvelciet nepieciešamo kazirivimaba un imdevimaba koncentrāta tilpumu un injicējiet to iepriekš uzpildītajā infūzijā maisā ar 0,9% nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām (skatīt 1. tabulu).
5. Maīgi samaisiet infūziju maisa saturu, to apgrozot. Nekratiet.
6. Ronapreve nesatur konservantus, tādēļ lietošanai sagatavots šķīdums infūzijai ir jāizlieto nekavējoties.

- Ja zāles ievadīt uzreiz nav iespējams, atšķaidīto kazirivimaba un imdevimaba šķīdumu infūzijām var uzglabāt ne ilgāk par 72 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C vai istabas temperatūrā līdz 25 °C ne ilgāk par 20 stundām. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet infūziju šķīdumam aptuveni 30 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.

1. tabula. Norādījumi par Ronapreve (kazirivimabs un imdevimabs) ieteicamo atšķaidīšanu intravenozām infūzijām

Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona un jāievada vienā iepriekš uzpildītā 0,9% nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīdumu saturošā 50-250 ml infūziju maisā, vienlaicīgai ievadīšanai
Terapija, profilakse pēc saskares ar COVID-19 (viena deva), profilakse pirms saskares ar COVID-19 (sākumdeva)	600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba	10 ml	5 ml no viena kazirivimaba 1332 mg daudzdevu flakona 5 ml no viena imdevimaba 1332 mg daudzdevu flakona
Profilakse pirms saskares ar COVID-19 (atkārtota deva)	300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml no viena kazirivimaba 1332 mg daudzdevu flakona 2,5 ml no viena imdevimaba 1332 mg daudzdevu flakona

Zāļu ievadīšana ar intravenozu infūziju

Ronapreve infūzijas šķīdums ir jāievada kvalificētam veselības aprūpes speciālistam, ievērojot aseptikas noteikumus.

- Paņemiet infūzijas veikšanai nepieciešamos piederumus:
 - Infūziju sistēmu no polivinilhlorīda (PVH), PVH, kas izklāts ar polietilēnu (PE), vai poliuretāna (PU).
 - Intravenozo infūziju sistēmā ievietojamu vai tai pievienojamu 0,2 - 5 µm filtru no poliētersulfona, polisulfona vai poliamīda.
- Pievienojiet infūzijas sistēmu intravenozo infūziju maisam.
- Sagatavojiet sistēmu ievadīšanai.
- Visu maisā esošo šķīdumu infūzijām ar sūkni vai pilienu sistēmu ievadiet pacientam caur intravenozu līniju, kas satur sterilu, ievietojamu vai pievienojamu 0,2 - 5 µm filtru no poliētersulfona, polisulfona vai poliamīda intravenozai ievadīšanai.
- Infūzija ir jāievada 20-30 minūšu laikā. Ja pacientam rodas jebkādas ar infūziju saistītas komplikācijas vai citas nevēlamas blakusparādības pazīmes, var samazināt infūzijas ātrumu, infūziju pārtraukt uz laiku vai to pilnīgi pārtraukt.
- Lietošanai sagatavoto šķīdumu infūzijai pacientam nedrīkst ievadīt vienlaikus ar citām zālēm. Kazirivimaba un imdevimaba šķīduma saderība ar intravenozi lietojamiem šķīdumiem un zālēm, kas nav 0,9% nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīdums injekcijām, nav zināma.
- Pēc infūzijas pabeigšanas izskalojiet sistēmu ar 0,9% nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām, lai visa nepieciešamā deva nonāktu pacienta asinīs.

Sagatavošanās subkutānai injekcijai

Aptuveni 20 minūtes pirms šķīduma sagatavošanas izņemiet kazirivimaba un imdevimaba flakonu(-us) no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai. Nepakļaujiet tiešai karstuma iedarbībai. Flakonus nekratīt.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai kazirivimaba un imdevimaba flakons(-i) nesatur daļiņas un vai nav mainījusies šķīduma krāsa. Ja tiek konstatēts kaut kas no minētā, flakons ir jāiznīcina un jāizmanto jauns flakons. Šķīdumam katrā flakonā ir jābūt dzidram līdz nedaudz opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaišidzeltenam.

1. Ronapreve jāgatavo lietošanai, izmantojot atbilstošu skaitu šļircu (skatīt 2. tabulu). Sagatavojiet polipropilēna 3 ml vai 5 ml šļirces ar *Luer* tipa savienojumu un 21G izmēra šķīdumu pārneses adatas.
2. Izmantojot sterilu šļirci un adatu no katra atbilstošā flakona katrā šļircē atvelciet atbilstošu kazirivimaba un imdevimaba koncentrāta tilpumu (skatīt 2. tabulu). Ja kombinētā kopējā deva ir 1200 mg, jābūt sagatavotām pavisam 4 šļircēm; ja kombinētā kopējā deva ir 600 mg - pavisam 2 šļircēm. Atlikušo koncentrātu uzglabājiet tā, kā norādīts.
3. 21G izmēra šķīdumu pārneses adatu aizstājiet ar 25G vai 27G izmēra adatu subkutānai injekcijai.
4. Šīs zāles nesatur konservantus, tādēļ lietošanai sagatavotās šļirces ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles ievadīt uzreiz nav iespējams, lietošanai sagatavotās kazirivimaba un imdevimaba šļirces var uzglabāt ne ilgāk par 72 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C ne ilgāk par 72 stundām, vai istabas temperatūrā līdz 25 °C - ne ilgāk par 24 stundām. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet šļircēm aptuveni 10 - 15 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.

2. tabula. Ronapreve (kazirivimaba un imdevimaba) sagatavošana subkutānai injekcijai

Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona, lai sagatavotu 4 šļirces
Terapija, profilakse pēc saskares ar COVID-19 (viena deva), profilakse pirms saskares ar COVID-19 (sākumdeva)	600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba	10 ml	2,5 ml (2x) no viena kazirivimaba 1332 mg daudzdevu flakona 2,5 ml (2x) no viena imdevimaba 1332 mg daudzdevu flakona
Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona, lai sagatavotu 2 šļirces
Profilakse pirms saskares ar COVID-19 (atkārtota deva)	300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml no viena kazirivimaba 1332 mg daudzdevu flakona 2,5 ml no viena imdevimaba 1332 mg daudzdevu flakona

Subkutānās injekcijas ievadīšana

- Ronapreve 1200 mg devas (600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba) subkutānai ievadīšanai sameklējiet un sagatavojiet 4 šļirces (skatīt 2. tabulu).

- Ronapreve 600 mg devas (300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba) subkutānai ievadīšanai sameklējiet un sagatavojiet 2 šļircēs (skatīt 2. tabulu).
- Tilpuma dēļ kazirivimaba un imdevimaba subkutānās injekcijas jāievada secīgi, katru citā injekcijas vietā (augšstilbos, augšdelmu ārējās virsmās vai vēderā, izvairoties no 5 cm rādiusa ap nabu un vidukļa zonas).

Blakusparādību uzraudzība un ziņošana

- Saskaņā ar labo medicīnas praksi infūzijas un injekcijas laikā, kā arī pēc tās beigām uzraugiet, vai pacientam nerodas blakusparādības. Ja pacientam rodas jebkādas ar infūziju saistītas komplikācijas vai citas nevēlamas blakusparādības pazīmes, var samazināt infūzijas ātrumu vai infūziju uz laiku pārtraukt. Ja pacientam rodas klīniski nozīmīgas paaugstinātas jutības reakcijas vai anafilakses pazīmes vai simptomi, nekavējoties jāpārtrauc zāļu ievadīšana un jāsak ārstēšana ar atbilstošiem medikamentiem un/vai atbalstošu aprūpi.
- Par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām ziņojiet, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

Uzglabāšana

- **Pirms lietošanas** kazirivimaba un imdevimaba flakonus uzglabājiet ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C līdz brīdim, kad tie ir nepieciešami. Nelietojiet pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz flakoniem/kastītēm pēc “Derīgs līdz” vai “EXP”.
- Kazirivimaba un imdevimaba koncentrāti ir dzidri līdz nedaudz opalescējoši un bezkrāsaini līdz gaiši dzeltenīgi šķīdumi.
- **Pirms šķīdumu sagatavošanas lietošanai** ļaujiet kazirivimaba un imdevimaba flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (līdz 25 °C).
- **Ja pēc 20 ml flakona pirmreizējās caurduršanas** zāles netiek izlietas tūlīt, nekavējoties, flakonā atlikušās zāles var uzglabāt 16 stundas istabas temperatūrā līdz 25 °C vai 48 stundas ledusskapī (no 2 °C līdz 8 °C). Par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz zāļu lietošanai, ja tie atšķiras no iepriekš minētajiem, ir atbildīgs zāļu lietotājs.
- **Pēc atšķaidīšanas** Ronapreve ir jāievada nekavējoties. Ja nepieciešams, infūziju maisus ar lietošanai sagatavoto šķīdumu var uzglabāt līdz 20 stundām istabas temperatūrā (līdz 25 °C) un ne ilgāk par 72 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C. No mikrobioloģiskā viedokļa lietošanai sagatavotais infūziju šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdumu nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz zāļu lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.