

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekčný/infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Injekčné liekovky na jednorazové použitie, každá s 300 mg liečiva, dodávané spolu v jednom balení

Každá injekčná liekovka s kazirivimabom obsahuje 300 mg kazirivimabu v 2,5 ml (120 mg/ml).  
Každá injekčná liekovka s imdevimabom obsahuje 300 mg imdevimabu v 2,5 ml (120 mg/ml).

Kazirivimab a imdevimab sú dve IgG1 rekombinantné ľudské monoklonálne protilátky vyrobené technológiou rekombinantnej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

### Pomocné látky so známym účinkom

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Číry až mierne opalescenný a bezfarebný až svetložltý roztok s pH 6,0.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Ronapreve je indikovaný na:

- liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom a ktorí majú zvýšené riziko závažného priebehu ochorenia COVID-19 (pozri časť 4.2).
- prevenciu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg (pozri časť 4.2).

Pri použití Ronapreve sa majú brať do úvahy informácie o aktivite Ronapreve voči vírusovým variantom vzbudzujúcim obavy. Pozri časti 4.4 a 5.1.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Podávanie lieku sa má uskutočniť v prostredí, v ktorom je možné zvládnuť závažné reakcie z precitlivenosti, ako napríklad anafylaxiu. Po podaní lieku majú byť osoby sledované v súlade so štandardnými medicínskymi postupmi.

## Dávkovanie

### *Liečba*

Dávkovanie u dospelých pacientov a u dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg je 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných formou jednorazovej intravenózneho infúzie alebo subkutánnymi injekciami (pozri tabuľku 1). Pozri časti 4.4 a 5.1.

Kazirivimab s imdevimabom sa majú podať do 7 dní od nástupu príznakov ochorenia COVID-19.

### *Prevenca*

#### *Postexpozičná profylaxia*

Dávkovanie u dospelých pacientov a u dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg je 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných formou jednorazovej intravenózneho infúzie alebo subkutánnymi injekciami (pozri tabuľky 1 a 2).

Kazirivimab s imdevimabom sa majú podať čo najskôr po kontakte s ochorením COVID-19.

#### *Preexpozičná profylaxia*

Úvodná dávka pre dospelých pacientov a pre dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg je 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných formou jednorazovej intravenózneho infúzie alebo subkutánnymi injekciami (pozri tabuľky 1 a 2). Následné dávky 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu, podávané formou jednorazovej intravenózneho infúzie alebo subkutánnymi injekciami, sa môžu podávať raz za 4 týždne dotedy, pokiaľ bude profylaxia potrebná. K dispozícii nie sú údaje o opakovanom podávaní trvajúcim dlhšie ako 24 týždňov (6 dávok).

#### *Vynechané dávky*

Ak dôjde k vynechaniu dávky lieku Ronapreve v prípade opakovaného podávania kvôli preexpozičnej profylaxii, má sa podať čo najskôr. Potom sa má režim podávania upraviť tak, aby sa zachoval príslušný interval medzi dávkami.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Starší*

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie obličiek*

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie pečene*

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť kazirivimabu a imdevimabu u detí vo veku < 12 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

## Spôsob podávania

Ronapreve je určený iba na intravenózne alebo subkutánne použitie.

### *Intravenózna infúzia*

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie lieku Ronapreve, pozri časť 6.6.

**Tabuľka 1: Pokyny na odporúčané riedenie lieku Ronapreve (kazirivimab a imdevimab) na intravenóznú infúziu**

Indikácia	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek a vstreknúť do jedného naplneného infúzneho vaku obsahujúceho 50 – 250 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného alebo 5 % roztok dextrózy (glukózy) pre súbežné podanie
Liečba, postexpozičná profylaxia (jednorazová dávka), preexpozičná profylaxia (úvodná dávka)	600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	2,5 ml z dvoch injekčných liekoviek na jednorazové použitie, obe obsahujú 300 mg kazirivimabu 2,5 ml z dvoch injekčných liekoviek na jednorazové použitie, obe obsahujú 300 mg imdevimabu
Preexpozičná profylaxia (opakovaná dávka)	300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jednej injekčnej liekovky na jednorazové použitie, ktorá obsahuje 300 mg kazirivimabu 2,5 ml z jednej injekčnej liekovky na jednorazové použitie, ktorá obsahuje 300 mg imdevimabu

Infúzia sa má podávať počas 20 – 30 minút. Ak u pacienta vzniknú akékoľvek prejavy reakcií súvisiacich s infúziou alebo iné nežiaduce reakcie, rýchlosť podávania infúzie sa môže spomaliť, podávanie infúzie sa môže prerušiť alebo ukončiť (pozri časť 4.4).

#### *Subkutánne injekcie*

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie lieku Ronapreve, pozri časť 6.6.

Subkutánne injekcie kazirivimabu a imdevimabu sa majú podať po sebe do odlišných miest tela (do hornej časti stehien, vonkajšej strany hornej časti ramien alebo do brucha, pričom je potrebné vyhnúť sa podaniu do 5 cm v okolí oblasti pupka a oblasti pásu).

**Tabuľka 2: Príprava lieku Ronapreve (kazirivimab a imdevimab) na subkutánnu injekciu**

Indikácia	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek na prípravu 4 injekčných striekačiek
Liečba, postexpozičná profylaxia (jednorazová dávka), preexpozičná profylaxia (úvodná dávka)	600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	2,5 ml z dvoch injekčných liekoviek na jednorazové použitie, obe obsahujú 300 mg kazirivimabu 2,5 ml z dvoch injekčných liekoviek na jednorazové použitie, obe obsahujú 300 mg imdevimabu
Preexpozičná profylaxia (opakovaná dávka)	300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jednej injekčnej liekovky na jednorazové použitie, ktorá obsahuje 300 mg kazirivimabu 2,5 ml z jednej injekčnej liekovky na jednorazové použitie, ktorá obsahuje 300 mg imdevimabu

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

#### Aktivita voči variantom SARS-CoV-2

Pri rozhodovaní o použití Ronapreve na liečbu alebo profylaxiu sa má brať do úvahy, čo je známe o vlastnostiach cirkulujúcich vírusov SARS-CoV-2 vrátane regionálnych alebo geografických rozdielov a dostupných informácií o vzorcoch citlivosti na Ronapreve. Pozri časť 5.1.

Ak sú k dispozícii údaje o molekulárnom testovaní alebo sekvenovaní, pri výbere antivírusovej liečby sa má zvážiť vylúčenie variantov SARS-CoV-2, ktoré majú zníženú citlivosť na Ronapreve.

#### Subkutánne podávanie na liečbu ochorenia COVID-19

Klinická účinnosť Ronapreve pri subkutánnom podaní na liečbu ochorenia COVID-19 sa v klinických skúškaniach (pozri časť 5.1) nehodnotila. Farmakokinetika kazirivimabu a imdevimabu počas prvých 48 hodín po subkutánnom podaní 600 mg každej monoklonálnej protilátky naznačuje nižšie sérové expozície v porovnaní s intravenóznym podaním rovnakej dávky. Nie je známe, či rozdiely v počiatočnej systémovej expozícii vedú k rozdielom v klinickej účinnosti. Odporúča sa, aby sa subkutánna cesta podania použila len vtedy, ak intravenózne podanie nie je možné a viedlo by k oddialeniu liečby.

#### Reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie

V súvislosti s podávaním kazirivimabu a imdevimabu boli hlásené reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky klinicky významnej reakcie z precitlivosti alebo anafylaxie, ihneď ukončíte podávanie lieku a začnite vhodnú liečbu a/alebo podpornú starostlivosť.

Po intravenóznom a subkutánnom podaní sa pozorovali prípady konvulzívnej synkopy (pozri časť 4.8). Konvulzívna synkopa sa má odlišiť od záchvatov a má sa liečiť ak si to klinický stav vyžaduje.

#### Reakcie súvisiace s infúziou

V súvislosti s intravenóznym podávaním kazirivimabu a imdevimabu boli pozorované reakcie súvisiace s infúziou (*infusion-related reactions*, IRR).

IRR pozorované v klinických štúdiách boli z hľadiska závažnosti väčšinou stredne závažné a zvyčajne boli pozorované počas podávania infúzie alebo do 24 hodín po podaní infúzie. Často hlásené prejavy a príznaky týchto reakcií zahŕňali nauzeu, zimnicu, závrat (alebo synkopy), vyrážku, urtikáriu a návaly tepla. Reakcie súvisiace s infúziou sa však môžu prejavovať ako závažné alebo život ohrozujúce udalosti a môžu zahŕňať ďalšie prejavy a príznaky.

Ak sa vyskytne IRR, podávanie infúzie sa môže prerušiť, spomaliť alebo zastaviť.

### 4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie liekových interakcií. Kazirivimab a imdevimab sú monoklonálne protilátky, ktoré nie sú vylučované obličkami ani metabolizované enzýmami

cytochrómu P450; preto nie sú pravdepodobné interakcie so súbežne podávanými liekmi, ktoré sú vylučované obličkami alebo ktoré sú substrátmi, induktoarmi alebo inhibítormi enzýmov cytochrómu P450.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití kazirivimabu a imdevimabu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách sa neuskutočnili. Je známe, že ľudské protilátky podtriedy imunoglobulín G1 (IgG1) prechádzajú placentou. Nie je známe, či tento potenciálny prechod kazirivimabu a imdevimabu predstavuje prínos alebo riziko liečby pre vyvíjajúci sa plod. Avšak keďže kazirivimab a imdevimab sú priamo ciele na „spike“ proteín vírusu SARS-CoV-2 a vzhľadom na to, že v štúdiu skríženej reaktivity s tkanivami sa nezistila skrížená reaktivita s tkanivami reprodukčných orgánov alebo plodu, negatívne účinky na vyvíjajúci sa plod sa neočakávajú. Ronapreve sa má používať počas gravidity, iba ak možný prínos prevyšuje možné riziko pre matku a plod, berúc do úvahy všetky súvisiace zdravotné aspekty. Ak žena otehotnie počas liečby týmto liekom, má byť informovaná, že akékoľvek možné riziko pre plod nie je známe.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa kazirivimab a imdevimab vylučujú do ľudského mlieka, ale je známe, že matkine IgG prechádzajú do mlieka počas prvých dní po pôrode. Keďže kazirivimab a imdevimab sú priamo ciele na „spike“ proteín vírusu SARS-CoV-2 a vzhľadom na nízku systémovú absorpciu po perorálnom požití protilátok, je možné uvažovať o podávaní lieku Ronapreve v období dojčenia, keď si to klinický stav vyžaduje.

##### Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Ronapreve nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických skúšaniach bolo kazirivimabom a imdevimabom liečených celkovo 7 116 osôb (4 666 osôb intravenóznym podávaním a 2 450 osôb subkutánnym podávaním).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek (*adverse drug reactions*, ADR) sú reakcie z precitlivenosti, ktoré zahŕňajú reakcie súvisiace s infúziou (*infusion related reactions*, IRR) a reakcie v mieste podania injekcie (*injection site reactions*, ISR).

##### Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v tabuľke 3 sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabuľka 3: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií identifikovaných v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh:**

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Kategória frekvencie
<b>Intravenózne podávanie</b>		
Poruchy imunitného systému	Anafylaxia	Zriedkavé
Poruchy nervového systému	Závrat* Konvulzívna synkopa	Menej časté Neznáme
Poruchy ciev	Návaly tepla*	Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea*	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka*	Menej časté
	Urtikária*	Zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Zimnica*	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcie súvisiace s infúziou	Menej časté
<b>Subkutánne podávanie</b>		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfadenopatia	Menej časté
Poruchy nervového systému	Závrat	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus <sup>1</sup> *	Zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste podania injekcie <sup>1</sup>	Časté

<sup>1</sup> ISR zahŕňajú erytém, pruritus, ekchymózu, edém, bolesť, citlivosť, urtikáriu a konvulzívnu synkopu

\* V niektorých prípadoch boli príznaky IRR a ISR hlásené ako samostatné ADR

### Pediatrická populácia

#### Intravenózne podávanie

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa pediatrických pacientov vo veku < 18 rokov.

#### Subkutánne podávanie

V štúdií COV-2069 dostávalo liečbu kazirivimabom a imdevimabom 66 dospelých pacientov vo veku ≥ 12 a < 18 rokov. Pozorovaný bezpečnostný profil bol podobný profilu u dospelých pacientov.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

V klinických skúšaníach boli podávané dávky až do 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu (čo je približne 7-násobok odporúčanej dávky). Bezpečnostný profil pre 8 000 mg intravenóznou dávkou sa významne nelíšil od bezpečnostného profilu pre odporúčanú dávku.

Nie je známe žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní kazirivimabom a imdevimabom. Liečba predávkovania má pozostávať zo všeobecných podporných opatrení vrátane monitorovania vitálnych funkcií a sledovania klinického stavu pacienta.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Kazirivimab:

Farmakoterapeutická skupina: zatiaľ nepridelená. ATC kód: zatiaľ nepridelený.

Imdevimab:

Farmakoterapeutická skupina: zatiaľ nepridelená. ATC kód: zatiaľ nepridelený.

#### Mechanizmus účinku

Kazirivimab (IgG1 $\kappa$ ) a imdevimab (IgG1 $\lambda$ ) sú dve rekombinantné ľudské monoklonálne protilátky, ktoré nemajú modifikovanú Fc oblasť. Kazirivimab a imdevimab sa viažu na neprekrývajúce sa epitopy väzobnej domény receptora (*receptor binding domain*, RBD) „spike“ proteínu vírusu SARS-CoV-2. To zabraňuje väzbe RBD na ľudský receptor ACE2, čím sa zabraňuje vstupu vírusu do buniek.

#### Antivírusová aktivita v podmienkach *in vitro*

V teste neutralizácie vírusu SARS-CoV-2 vykonanom na bunkách Vero-E6, kazirivimab, imdevimab a kombinácia kazirivimabu a imdevimabu neutralizovali vírus SARS-CoV-2 (izolát USA-WA1/2020) pri hodnotách EC<sub>50</sub> 37,4 pmol/l (0,006  $\mu$ g/ml), 42,1 pmol/l (0,006  $\mu$ g/ml) a 31,0 pmol/l (0,005  $\mu$ g/ml) v uvedenom poradí.

#### Rezistencia

Existuje potenciálne riziko zlyhania liečby z dôvodu vzniku variantov vírusu, ktoré sú rezistentné na kombináciu kazirivimabu a imdevimabu.

Neutralizačná aktivita kazirivimabu, imdevimabu a kombinácie kazirivimabu a imdevimabu bola hodnotená voči variantom S proteínu, ktoré zahŕňali známe varianty vzbudzujúce obavy („Variants of Concern“)/varianty záujmu („Variants of Interest“), varianty identifikované v *in vitro* štúdiách zameraných na tzv. únikové („escape“) varianty a varianty známe z verejne dostupných údajov o genóme SARS-CoV-2 z databázy GISAID (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data*). Neutralizačná aktivita kazirivimabu a imdevimabu voči variantom vzbudzujúcim obavy/variantom záujmu je uvedená v tabuľke 4.



**Tabuľka 4: Údaje z neutralizačných testov so pseudotypizovanými vírusu podobnými časticami týkajúce sa úplných sekvencií S proteínu alebo kľúčových substitúcií v S proteíne variantov SARS-CoV-2 patriacich medzi varianty záujmu/varianty vzbudzujúce obavy\* pri použití samotného kazirivimabu, samotného imdevimabu a kombinácie kazirivimabu a imdevimabu**

Línia so substitúciami v „spike“ proteíne	Kľúčové skúmané substitúcie	Znížená citlivosť na kombináciu kazirivimabu a imdevimabu	Znížená citlivosť na samotný kazirivimab	Znížená citlivosť na samotný imdevimab
B.1.1.7 (pôvodom z UK/alfa)	S proteín v plnej dĺžke <sup>a</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>
B.1.351 (pôvodom z Južnej Afriky/beta)	S proteín v plnej dĺžke <sup>b</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>	45-násobne	žiadna zmena <sup>e</sup>
P.1 (pôvodom z Brazílie/gama)	S proteín v plnej dĺžke <sup>c</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>	418-násobne	žiadna zmena <sup>e</sup>
B.1.427/B.1.429 (pôvodom z Kalifornie/epsilon)	L452R	žiadna zmena <sup>e</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>
B.1.526 (pôvodom z New Yorku/iota) <sup>f</sup>	E484K	žiadna zmena <sup>e</sup>	25-násobne	žiadna zmena <sup>e</sup>
B.1.617.1/B.1.617.3 (pôvodom z Indie/kapa)	L452R+E484Q	žiadna zmena <sup>e</sup>	7-násobne	žiadna zmena <sup>e</sup>
B.1.617.2/AY.3 (pôvodom z Indie/delta)	L452R+T478K	žiadna zmena <sup>e</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>
AY.1/AY.2 <sup>g</sup> (pôvodom z Indie/delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K <sup>d</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>	9-násobne	žiadna zmena <sup>e</sup>
B.1.621/B.1.621.1 (pôvodom z Kolumbie/mí)	R346K, E484K, N501Y	žiadna zmena <sup>e</sup>	23-násobne	žiadna zmena <sup>e</sup>
C.37 (pôvodom z Peru/lambda)	L452Q+F490S	žiadna zmena <sup>e</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>
B.1.1.529/BA.1 (Omikron)	S proteín v plnej dĺžke <sup>h</sup>	>1013-násobne	>1732-násobne	>754-násobne

<sup>a</sup> Testované boli pseudotypizované častice podobné vírusu (virus-like particle, VLP) exprimujúce „spike“ proteín variantu v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

<sup>b</sup> Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

<sup>c</sup> Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

<sup>d</sup> Pri AY.1: Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

<sup>e</sup> Žiadna zmena: ≤ 5-násobné zníženie citlivosti.

<sup>f</sup> Nie všetky izoláty z línie pochádzajúcej z New Yorku obsahujú substitúciu E484K (podľa údajov k februáru 2021).

<sup>g</sup> Bežne známe ako „delta plus“.

<sup>h</sup> Testované boli pseudotypizované častice podobné vírusu (virus-like particle, VLP) exprimujúce „spike“ proteín variantu v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: 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.

\*Varianty záujmu/varianty vzbudzujúce obavy definované Centrom pre kontrolu a prevenciu chorôb (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC, 2021*) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Pozri tabuľku 5 pre podrobný zoznam variantov vzbudzujúcich obavy/variantov záujmu autentického vírusu SARS-CoV-2, u ktorých sa hodnotila citlivosť na samotný kazirivimab, samotný imdevimab a na kombináciu kazirivimabu a imdevimabu.

**Tabuľka 5: Údaje z neutralizačných testov týkajúce sa variantov vzbudzujúcich obavy/variantov záujmu autentického vírusu SARS-CoV-2 pri použití samotného kazirivimabu, samotného imdevimabu a kombinácie kazirivimabu a imdevimabu**

Línia so substitúciou v „spike“ proteíne	Znížená citlivosť na kombináciu kazirivimabu a imdevimabu	Znížená citlivosť na samotný kazirivimab	Znížená citlivosť na samotný imdevimab
B.1.1.7 (pôvodom z UK/alfa)	žiadna zmena <sup>a</sup>	žiadna zmena <sup>a</sup>	žiadna zmena <sup>a</sup>
B.1.351 (pôvodom z Južnej Afriky/beta)	žiadna zmena <sup>a</sup>	5-násobne	žiadna zmena <sup>a</sup>
P.1 (pôvodom z Brazílie/gama)	žiadna zmena <sup>a</sup>	371-násobne	žiadna zmena <sup>a</sup>
B.1.617.1 (pôvodom z Indie/kapa)	žiadna zmena <sup>a</sup>	6-násobne	žiadna zmena <sup>a</sup>
B.1.617.2 (pôvodom z Indie/delta)	žiadna zmena <sup>a</sup>	žiadna zmena <sup>a</sup>	žiadna zmena <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Žiadna zmena: ≤ 5-násobné zníženie citlivosti.

### Klinická účinnosť

#### *Liečba ochorenia COVID-19*

COV-2067 bolo randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie hodnotiace kazirivimab a imdevimab na liečbu osôb s ochorením COVID-19 (symptomatických osôb, u ktorých bola prítomnosť SARS-CoV-2 zistená pomocou metódy kvantitatívnej polymerázovej reťazovej reakcie s reverznou transkripciou [RT-qPCR]), ktoré nepotrebovali doplnkovú liečbu kyslíkom.

V kohorte 1 z fázy 3 tohto klinického skúšania boli osoby, ktoré neboli predtým očkované proti SARS-CoV-2, randomizované v priebehu 7 dní od nástupu príznakov na podanie jednorazovej intravenózne infúzie 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu (n = 1 347), 1 200 mg kazirivimabu a 1 200 mg imdevimabu (n = 2 036), alebo placebo (n = 2 009).

Osoby v kohorte 1 z fázy 3 mali aspoň jeden protokolom stanovený rizikový faktor pre vznik závažnej formy ochorenia COVID-19 (rizikové faktory zahŕňali vek > 50 rokov, obezitu definovanú ako BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, kardiovaskulárne ochorenie vrátane hypertenzie, chronické ochorenie pľúc vrátane astmy, diabetes mellitus 1. typu a 2. typu, chronické ochorenie obličiek vrátane potreby dialyzačnej liečby, chronické ochorenie pečene, graviditu a stavy spojené s imunosupresiou). Medián veku bol 50 rokov (pričom 13,1 % osôb bolo vo veku 65 rokov alebo starších) a 51,4 % osôb bolo žien. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli medzi liečebnými skupinami s kazirivimabom a imdevimabom a s placebo dobre vyvážené.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel osôb, u ktorých sa vyskytla ≥ 1 hospitalizácia v súvislosti s ochorením COVID-19 alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny až do 29. dňa.

**Tabuľka 6: Súhrn výsledkov týkajúcich sa primárneho cieľového ukazovateľa z fázy 3 štúdie COV-2067**

	<b>1 200 mg i.v.</b> n = 1 192	<b>Placebo</b> n = 1 193	<b>2 400 mg i.v.</b> n = 1 812	<b>Placebo</b> n = 1 790
<b>Pacienti v mFAS, u ktorých sa vyskytla <math>\geq 1</math> hospitalizácia v súvislosti s ochorením COVID-19 alebo úmrtie až do 29. dňa</b>				
Zníženie rizika	72,5 % (p < 0,0001)		70,9 % (p < 0,0001)	
Počet pacientov s udalosťami	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

mFAS: modifikovaný celý súbor určený pre analýzu (*modified full analysis set*) zahŕňal osoby, ktoré mali pri randomizácii pozitívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť SARS-CoV-2 zo vzorky z výteru z nosohltanu a aspoň jeden rizikový faktor pre závažnú formu ochorenia COVID-19.

Medián času do odznenia príznakov, podľa záznamov v denníku príznakov špecificky vytvorenom pre toto klinické skúšanie, bol skrátený zo 13 dní pri placebe na 10 dní pri obidvoch dávkach kazirivimabu a imdevimabu (p < 0,0001).

#### *Prevenčia ochorenia COVID-19*

COV-2069 bolo randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie, ktoré porovnávalo 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných subkutánne s placebom na prevenciu ochorenia COVID-19 u asymptomatických osôb žijúcich v spoločnej domácnosti so symptomatickým jedincom infikovaným vírusom SARS-CoV-2 (s „indexovým“ prípadom, t. j. s prvým zdokumentovaným prípadom infekcie vírusom SARS-CoV-2 v danej domácnosti). Osoby neboli predtým očkované proti SARS-CoV-2.

Osoby boli randomizované v pomere 1:1 na podanie kazirivimabu a imdevimabu, alebo placeba do 96 hodín od odberu prvej vzorky od „indexového“ prípadu, s pozitívnym výsledkom testu (pomocou RT-qPCR) na SARS-CoV-2.

Randomizované osoby, ktoré mali pri zaradení do štúdie negatívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť vírusu SARS-CoV-2, boli zahrnuté do kohorty A a osoby s pozitívnym výsledkom RT-qPCR testu na prítomnosť vírusu SARS-CoV-2 boli zahrnuté do kohorty B.

#### *Kohorta A*

Populácia pre primárnu analýzu zahŕňala osoby, ktoré mali pri zaradení do štúdie negatívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť vírusu SARS-CoV-2 a zároveň boli séronegatívne. Osoby, ktoré boli pri zaradení do štúdie séropozitívne alebo u ktorých výsledok sérologického vyšetrenia nebol stanovený/chýbal, boli vylúčené z primárnej analýzy účinnosti.

V populácii pre primárnu analýzu bol na začiatku štúdie medián veku 44 rokov (pričom 9 % osôb bolo vo veku 65 rokov alebo starších) a 54 % osôb bolo žien. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli medzi liečebnou skupinou s kazirivimabom a imdevimabom a liečebnou skupinou s placebom dobre vyvážené.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel osôb, u ktorých vzniklo symptomatické ochorenie COVID-19 potvrdené RT-qPCR testom až do 29. dňa. Zistilo sa štatisticky významné 81 % zníženie rizika vzniku ochorenia COVID-19 pri liečbe kazirivimabom a imdevimabom v porovnaní s placebom. V analýze citlivosti, ktorá zahŕňala všetky osoby s negatívnym výsledkom RT-qPCR testu pri zaradení do štúdie, bez ohľadu na sérologický stav pri zaradení do štúdie, sa zistilo štatisticky významné 82 % zníženie rizika vzniku ochorenia COVID-19 pri liečbe kazirivimabom a imdevimabom v porovnaní s placebom.

**Tabuľka 7: Primárna analýza zo štúdie COV-2069, kohorta A**

	<b>Kazirivimab a imdevimab</b> (jednorazová 1 200 mg dávka)	<b>Placebo</b>
<b>Populácia pre primárnu analýzu: séronegatívne osoby pri zaradení do štúdie</b>	n = 753	n = 752
<b>Riziko vzniku ochorenia COVID-19</b>		
<b>Až do 29. dňa (primárny cieľový ukazovateľ)</b>		
Neupravené zníženie rizika (upravený pomer pravdepodobnosti [ <i>odds ratio</i> ], p-hodnota) <sup>1</sup>	81 % (0,17; p < 0,0001)	
Počet osôb s udalosťami	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

<sup>1</sup> Interval spoľahlivosti (IS) s p-hodnotou je založený na pomere pravdepodobnosti (*odds ratio*) (skupina s kazirivimabom a imdevimabom vs skupina s placebom) vypočítanom pomocou modelu logistickej regresie s fixnými účinkami kategorických premenných, ktorými boli liečebná skupina, veková skupina (vek v rokoch:  $\geq 12$  až  $< 50$  a  $\geq 50$ ) a región (USA vs regióny mimo USA).

#### Kohorta B

Populácia pre primárnu analýzu zahŕňala asymptomatické osoby, ktoré mali pri zaradení do štúdie pozitívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť vírusu SARS-CoV-2 a zároveň boli séronegatívne.

V populácii pre primárnu analýzu bol na začiatku štúdie medián veku 40 rokov (pričom 11 % osôb bolo vo veku 65 rokov alebo starších) a 55 % osôb bolo žien. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli medzi liečebnou skupinou s kazirivimabom a imdevimabom a liečebnou skupinou s placebom dobre vyvážené.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bol podiel osôb, u ktorých vzniklo ochorenie COVID-19 potvrdené RT-qPCR testom až do 29. dňa. Zistilo sa 31 % zníženie rizika vzniku ochorenia COVID-19 pri liečbe kazirivimabom a imdevimabom v porovnaní s placebom. V analýze citlivosti, ktorá zahŕňala všetky osoby s pozitívnym výsledkom RT-qPCR testu pri zaradení do štúdie, bez ohľadu na sérologický stav pri zaradení do štúdie, sa zistilo 35 % zníženie rizika vzniku ochorenia COVID-19 potvrdeného RT-qPCR testom pri liečbe kazirivimabom a imdevimabom v porovnaní s placebom.

**Tabuľka 8: Primárna analýza zo štúdie COV-2069, kohorta B**

	<b>Kazirivimab a imdevimab</b> (jednorazová 1 200 mg dávka)	<b>Placebo</b>
<b>Populácia pre primárnu analýzu: séronegatívne osoby pri zaradení do štúdie</b>	n = 100	n = 104
<b>Riziko vzniku ochorenia COVID-19</b>		
<b>Zníženie celkového rizika až do 29. dňa (primárny cieľový ukazovateľ)</b>		
Neupravené zníženie rizika (upravený pomer pravdepodobnosti, p-hodnota) <sup>1</sup>	31 % (0,54; p = 0,0380)	
Počet osôb s udalosťami	29 (29 %)	44 (42,3 %)

<sup>1</sup> Interval spoľahlivosti (IS) s p-hodnotou je založený na pomere pravdepodobnosti (*odds ratio*) (skupina s kazirivimabom a imdevimabom vs skupina s placebom) vypočítanom pomocou modelu logistickej regresie s fixnými účinkami kategorických premenných, ktorými boli liečebná skupina, veková skupina (vek v rokoch:  $\geq 12$  až  $< 50$  a  $\geq 50$ ) a región (USA vs regióny mimo USA).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kazirivimab aj imdevimab vykazovali lineárnu a dávkovo úmernú farmakokinetiku (PK) naprieč rozmedziami intravenózne dávky (150 až 4 000 mg každej z monoklonálnych protilátok) a subkutánnej dávky (300 mg a 600 mg každej z monoklonálnych protilátok) hodnotenými v klinických štúdiách.

Hodnoty priemernej maximálnej koncentrácie ( $C_{max}$ ), plochy pod krivkou od 0. do 28. dňa ( $AUC_{0-28}$ ) a koncentrácie po 28 dňoch od podania ( $C_{28}$ ) stanovené pre kazirivimab a imdevimab boli po podaní jednorazovej 1 200 mg (600 mg každej z monoklonálnych protilátok) intravenózne dávky (182,7 mg/l, 1 754,9 mg.deň/l, 37,9 mg/l, v uvedenom poradí, pre kazirivimab a 181,7 mg/l, 1 600,8 mg.deň/l, 27,3 mg/l, v uvedenom poradí, pre imdevimab) a po podaní jednorazovej 1 200 mg (600 mg každej z monoklonálnych protilátok) subkutánnej dávky (52,5 mg/l, 1 121,7 mg.deň/l, 30,5 mg/l, v uvedenom poradí, pre kazirivimab a 49,2 mg/l, 1 016,9 mg.deň/l, 25,9 mg/l, v uvedenom poradí, pre imdevimab) porovnateľné.

Pri režimoch s intravenóznymi a subkutánnymi dávkami určenými na preexpozíciu profylaxiu, v rámci ktorých sa raz za mesiac podáva 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu po úvodnej (nasyčovacej) dávke 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu, je medián predpokladaných hodnôt minimálnych („trough“) koncentrácií kazirivimabu a imdevimabu v sére v rovnovážnom stave podobný priemerným koncentráciám v sére pozorovaným na 29. deň po jednorazovej 1 200 mg subkutánnej dávke kazirivimabu a imdevimabu (600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu).

### Absorpcia

Po podaní jednorazovej 600 mg intravenózne dávky kazirivimabu a jednorazovej 600 mg intravenózne dávky imdevimabu sa maximálne koncentrácie v sére dosiahnu na konci infúzie. Odhady mediánu (rozmedzie) času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie kazirivimabu a imdevimabu v sére ( $T_{max}$ ) po podaní jednorazovej 600 mg subkutánnej dávky kazirivimabu a jednorazovej 600 mg subkutánnej dávky imdevimabu sú 6,7 (rozmedzie 3,4 – 13,6) dňa pre kazirivimab a 6,6 (rozmedzie 3,4 – 13,6) dňa pre imdevimab. Po podaní jednorazovej 600 mg subkutánnej dávky kazirivimabu a jednorazovej 600 mg subkutánnej dávky imdevimabu je ich odhadovaná biologická dostupnosť 71,8 % a 71,7 % v uvedenom poradí.

### Distribúcia

Celkový distribučný objem odhadnutý pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy je 7,161 l pre kazirivimab a 7,425 l pre imdevimab.

### Biotransformácia

Keďže kazirivimab aj imdevimab sú ľudské monoklonálne IgG1 protilátky, predpokladá sa, že sú degradované na malé peptidy a aminokyseliny katabolickými dráhami rovnakým spôsobom ako endogénny IgG.

### Eliminácia

Priemerný (5., 95. percentil) polčas eliminácie zo séra po podaní 600 mg dávky kazirivimabu a 600 mg dávky imdevimabu bol 29,8 (16,4; 43,1) dňa a 26,2 (16,9; 35,6) dňa v uvedenom poradí.

### *Pediatrická populácia*

U dospievajúcich pacientov s ochorením COVID-19 (vo veku 12 rokov a starších a s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg v štúdiu COV-2067), ktorým bola podaná jednorazová 1 200 mg i.v. dávka, bola priemerná  $\pm$  SD koncentrácia na konci infúzie a po 28 dňoch od podania  $172 \pm 96,9$  mg/l a  $54,3 \pm 17,7$  mg/l pre kazirivimab a  $183 \pm 101$  mg/l a  $45,3 \pm 13,1$  mg/l pre imdevimab.

U dospievajúcich, ktorí neboli infikovaní vírusom SARS-CoV-2 (vo veku 12 rokov a starších a s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg v štúdiu COV-2069) a ktorým bola podaná jednorazová 1 200 mg s.c. dávka, bola priemerná  $\pm$  SD koncentrácia po 28 dňoch od podania  $44,9 \pm 14,7$  mg/l pre kazirivimab a  $36,5 \pm 13,2$  mg/l pre imdevimab.

Farmakokinetika kazirivimabu a imdevimabu u detí vo veku < 12 rokov nebola doteraz stanovená.

#### *Starší*

V populačnej PK analýze nebol vek (18 rokov až 96 rokov) identifikovaný ako významný kovariant ovplyvňujúci PK kazirivimabu a imdevimabu.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Vzhľadom na ich molekulovú hmotnosť (> 69 kDa) sa nepredpokladá, že kazirivimab a imdevimab sú vo významnej miere vylučované obličkami.

#### *Porucha funkcie pečene*

Nepredpokladá sa, že kazirivimab a imdevimab sú vo významnej miere vylučované pečeňou.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Štúdie karcinogenity, genotoxicity a reprodukčnej toxicity sa s kazirivimabom a imdevimabom neuskutočnili. Nepredpokladá sa, že protilátky ako kazirivimab a imdevimab vykazujú genotoxický alebo karcinogénny potenciál. V štúdiách skríženej reaktivity s tkanivami, v ktorých boli použité tkanivá ľudských a opičích dospelých jedincov a tkanivá ľudského plodu, sa nezistila žiadna väzba kazirivimabu a imdevimabu.

V štúdiu toxicity vykonanej na opiciach rodu *Cynomolgus* boli pozorované nezávažné pečenevé nálezy (nepatrné prechodné zvýšenia hladín AST a ALT).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

L-histidín  
L-histidínium-chlorid, monohydrát  
polysorbát 80  
sacharóza  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená injekčná liekovka: 2 roky

Injekčné liekovky na jednorazové použitie každá s 300 mg liečiva, dodávané spolu v jednom balení

Po prvom prepichnutí: liek sa má použiť ihneď, všetok zvyšný liek sa má zlikvidovať.

### Zriedený roztok na intravenózne podanie

Roztok v injekčnej liekovke je potrebné pred podaním zriediť. Pripravený infúzny roztok je určený na okamžité použitie. Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím je preukázaná počas 20 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C) a počas 72 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Ak sa infúzny vak uchováva v chladničke, pred podaním lieku ho počas približne 30 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

### Uchovávanie injekčných striekačiek na subkutánne podanie

Pripravené injekčné striekačky sa majú použiť ihneď. Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím je preukázaná počas 24 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C) a počas 72 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa príprava nevykonala za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Ak sa injekčné striekačky uchovávajú v chladničke, pred podaním lieku ich počas približne 10 – 15 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnými liekovkami netraste.

Injekčné liekovky uchovávajúte v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Ronapreve sa dodáva v 6 ml injekčných liekovkách z číreho skla typu 1.

### Ronapreve 300 mg + 300 mg injekčný/infúzny roztok, injekčné liekovky na jednorazové použitie

Každá škatuľka obsahuje 1 injekčnú liekovku pre každú protilátku.

Balenie s dvomi 6 ml injekčnými liekovkami z číreho skla typu 1 s butylovou gumovou zátkou, jedna injekčná liekovka obsahuje 2,5 ml roztoku s 300 mg kazirivimabu a jedna injekčná liekovka obsahuje 2,5 ml roztoku s 300 mg imdevimabu.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

### Príprava lieku Ronapreve na intravenóznou infúziou

Ronapreve má pripraviť zdravotnícky pracovník za použitia aseptickkej techniky:

1. Vyberte injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom z chladničky, kde sa uchovávajú, a pred prípravou ich nechajte počas približne 20 minút dosiahnuť izbovú teplotu.
  - Nevystavujte ich priamemu teplu.
  - Injekčnými liekovkami netraste.
2. Injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom pred použitím zrakom skontrolujte, či roztoky neobsahujú tuhé častice alebo nemajú zmenenú farbu. Ak spozorujete tuhé častice alebo zmenu farby, injekčnú liekovku musíte zlikvidovať a nahradiť ju novou injekčnou liekovkou.
  - Roztok v každej injekčnej liekovke má byť číry až mierne opalescenný, bezfarebný až svetložltý.

3. Zaoštarajte si naplnený infúzny vak [vyrobený z polyvinylchloridu (PVC) alebo polyolefínu (PO)], ktorý obsahuje buď 50 ml, 100 ml, 150 ml alebo 250 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného alebo 5 % injekčného roztoku dextrózy.
4. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky a injekčnej ihly odoberte potrebný objem kazirivimabu a imdevimabu z príslušných injekčných liekoviek a vstreknite ho do naplneného infúzneho vaku obsahujúceho 0,9 % injekčný roztok chloridu sodného alebo 5 % injekčný roztok dextrózy (glukózy) (pozri časť 4.2, tabuľku 1).
5. Obsah infúzneho vaku jemne premiešajte tak, že ho prevrátite. Netraste ním.
6. Ronapreve neobsahuje žiadne konzervačné látky, a preto sa má zriedený infúzny roztok podať okamžite.

#### Podávanie lieku Ronapreve intravenóznou infúziou

- Nachystajte si odporúčané pomôcky potrebné pre infúziu:
  - infúznú súpravu vyrobenú z polyvinylchloridu (PVC), PVC potiahnutého polyetylénom (PE) alebo z polyuretánu (PU),
  - zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 µm až 5 µm polyétersulfónový, polysulfónový alebo polyamidový filter na intravenózne podávanie.
- Pripojte infúznú súpravu k infúznemu vaku.
- Predplňte („prime“) infúznú súpravu.
- Podajte celý infúzny roztok vo vaku pumpou alebo pôsobením gravitácie cez intravenóznú hadičku, ktorá obsahuje sterilný zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 µm až 5 µm polyétersulfónový, polysulfónový alebo polyamidový filter na intravenózne podávanie.
- Pripravený infúzny roztok sa nemá podávať súbežne so žiadnym iným liekom. Kompatibilita infúzneho roztoku kazirivimabu a imdevimabu s intravenóznymi roztokmi a liekmi inými než 0,9 % injekčný roztok chloridu sodného alebo 5 % injekčný roztok dextrózy (glukózy) nie je známa.
- Po skončení podávania infúzie prepláchnite infúznú súpravu 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % injekčným roztokom dextrózy (glukózy), aby sa zaistilo podanie potrebnej dávky.
- Po podaní intravenóznej infúzie majú byť osoby sledované v súlade so štandardnými medicínskymi postupmi.

#### Príprava lieku Ronapreve na subkutánne injekcie

Vyberte injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom z chladničky, kde sa uchovávajú a pred prípravou ich nechajte počas približne 20 minút dosiahnuť izbovú teplotu. Nevystavujte ich priamemu teplu. Injekčnými liekovkami netraste.

Injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom pred použitím zrakom skontrolujte, či roztoky neobsahujú tuhé častice alebo nemajú zmenenú farbu. Ak spozorujete tuhé častice alebo zmenu farby, injekčnú liekovku musíte zlikvidovať a nahradiť ju novou injekčnou liekovkou. Roztok v každej injekčnej liekovke má byť číry až mierne opalescenný, bezfarebný až svetložltý.

1. Ronapreve sa má pripraviť pomocou vhodného počtu injekčných striekačiek (pozri časť 4.2, tabuľku 2). Zaoštarajte si 3 ml alebo 5 ml polypropylénové injekčné striekačky s hrotom typu luer a prenosové ihly veľkosti 21G.
2. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky a injekčnej ihly odoberte potrebný objem kazirivimabu a imdevimabu z príslušných injekčných liekoviek do každej injekčnej striekačky (pozri časť 4.2, tabuľku 2); potrebné sú 4 injekčné striekačky na prípravu celkovej kombinovanej 1 200 mg dávky a 2 injekčné striekačky na prípravu celkovej kombinovanej 600 mg dávky. Všetok zvyšný liek uchovávajte podľa pokynov v časti 6.3.
3. Vymeňte prenosovú ihlu s veľkosťou 21G za ihlu s veľkosťou 25G alebo 27G vhodnú na subkutánnu injekciu.



4. Tento liek neobsahuje žiadne konzervačné látky, a preto sa majú pripravené injekčné striekačky použiť okamžite. Ak okamžité podanie nie je možné, uchovávajú pripravené injekčné striekačky s kazirivimabom a imdevimabom pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 72 hodín a pri izbovej teplote do 25 °C najviac 24 hodín. Ak sa injekčné striekačky uchovávajú v chladničke, pred podaním lieku ich počas približne 10 – 15 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

#### Podávanie lieku Ronapreve subkutánnou injekciou

- Na podanie dávky 1 200 mg lieku Ronapreve (600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu) si nachystajte 4 injekčné striekačky (pozri časť 4.2, tabuľku 2) a pripravte sa na podanie subkutánnych injekcií.
- Na podanie dávky 600 mg lieku Ronapreve (300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu) si nachystajte 2 injekčné striekačky (pozri časť 4.2, tabuľku 2) a pripravte sa na podanie subkutánnych injekcií.
- Z dôvodu objemu podajte subkutánne injekcie po sebe, do odlišných miest tela (do hornej časti stehien, vonkajšej strany hornej časti ramien alebo do brucha, pričom je potrebné vyhnúť sa podaniu do 5 cm v okolí oblasti pupka a oblasti pásu).

#### Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pri používaní a likvidácii injekčných striekačiek a iných ostrých zdravotníckych pomôcok sa musia prísne dodržiavať nasledovné body:

- Ihly a injekčné striekačky sa nikdy nesmú používať opakovane.
- Všetky použité ihly a injekčné striekačky vložte do nádoby na ostré predmety (nádoby na likvidáciu odolnej proti prepichnutiu).

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

EU/1/21/1601/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 2021

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekčný/infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Viacdávkové injekčné liekovky, každá s 1 332 mg liečiva, dodávané spolu v jednom balení

Každá viacdávková injekčná liekovka s kazirivimabom obsahuje 1 332 mg kazirivimabu v 11,1 ml (120 mg/ml).

Každá viacdávková injekčná liekovka s imdevimabom obsahuje 1 332 mg imdevimabu v 11,1 ml (120 mg/ml).

Kazirivimab a imdevimab sú dve IgG1 rekombinantné ľudské monoklonálne protilátky vyrobené technológiou rekombinantnej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Pomocné látky so známym účinkom

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Číry až mierne opalescenčný a bezfarebný až svetložltý roztok s pH 6,0.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Ronapreve je indikovaný na:

- liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom a ktorí majú zvýšené riziko závažného priebehu ochorenia COVID-19 (pozri časť 4.2).
- prevenciu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg (pozri časť 4.2).

Pri použití Ronapreve sa majú brať do úvahy informácie o aktivite Ronapreve voči vírusovým variantom vzbudzujúcim obavy. Pozri časti 4.4 a 5.1.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Podávanie lieku sa má uskutočniť v prostredí, v ktorom je možné zvládnuť závažné reakcie z precitlivenosti, ako napríklad anafylaxiu. Po podaní lieku majú byť osoby sledované v súlade so štandardnými medicínskymi postupmi.

## Dávkovanie

### *Liečba*

Dávkovanie u dospelých pacientov a u dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg je 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných formou jednorazovej intravenózne infúzie alebo subkutánnymi injekciami (pozri tabuľku 1). Pozri časti 4.4 a 5.1.

Kazirivimab s imdevimabom sa majú podať do 7 dní od nástupu príznakov ochorenia COVID-19.

### *Prevenca*

#### *Postexpozičná profylaxia*

Dávkovanie u dospelých pacientov a u dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg je 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných formou jednorazovej intravenózne infúzie alebo subkutánnymi injekciami (pozri tabuľky 1 a 2).

Kazirivimab s imdevimabom sa majú podať čo najskôr po kontakte s ochorením COVID-19.

#### *Preexpozičná profylaxia*

Úvodná dávka pre dospelých pacientov a pre dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg je 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných formou jednorazovej intravenózne infúzie alebo subkutánnymi injekciami (pozri tabuľky 1 a 2). Následné dávky 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu, podávané formou jednorazovej intravenózne infúzie alebo subkutánnymi injekciami, sa môžu podávať raz za 4 týždne dotedy, pokiaľ bude profylaxia potrebná. K dispozícii nie sú údaje o opakovanom podávaní trvajúcim dlhšie ako 24 týždňov (6 dávok).

### *Vynechané dávky*

Ak dôjde k vynechaniu dávky lieku Ronapreve v prípade opakovaného podávania kvôli preexpozičnej profylaxii, má sa podať čo najskôr. Potom sa má režim podávania upraviť tak, aby sa zachoval príslušný interval medzi dávkami.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Starší*

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie obličiek*

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie pečene*

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť kazirivimabu a imdevimabu u detí vo veku < 12 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

## Spôsob podávania

Ronapreve je určený iba na intravenózne alebo subkutánne použitie.

### *Intravenózna infúzia*

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie lieku Ronapreve, pozri časť 6.6.

**Tabuľka 1: Pokyny na odporúčané riedenie lieku Ronapreve (kazirivimab a imdevimab) na intravenóznú infúziu**

Indikácia	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek a vstreknúť do jedného naplneného infúzneho vaku obsahujúceho 50 – 250 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného alebo 5 % roztok dextrózy (glukózy) pre súbežné podanie
Liečba, postexpozičná profylaxia (jednorazová dávka), preexpozičná profylaxia (úvodná dávka)	600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu 5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg imdevimabu
Preexpozičná profylaxia (opakovaná dávka)	300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu 2,5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg imdevimabu

Infúzia sa má podávať počas 20 – 30 minút. Ak u pacienta vzniknú akékoľvek prejavy reakcií súvisiacich s infúziou alebo iné nežiaduce reakcie, rýchlosť podávania infúzie sa môže spomaliť, podávanie infúzie sa môže prerušiť alebo ukončiť (pozri časť 4.4).

#### *Subkutánne injekcie*

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie lieku Ronapreve, pozri časť 6.6.

Subkutánne injekcie kazirivimabu a imdevimabu sa majú podať po sebe do odlišných miest tela (do hornej časti stehien, vonkajšej strany hornej časti ramien alebo do brucha, pričom je potrebné vyhnúť sa podaniu do 5 cm v okolí oblasti pupka a oblasti pásu).

**Tabuľka 2: Príprava lieku Ronapreve (kazirivimab a imdevimab) na subkutánnu injekciu**

Indikácia	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek na prípravu 4 injekčných striekačiek
Liečba, postexpozičná profylaxia (jednorazová dávka), preexpozičná profylaxia (úvodná dávka)	600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	2,5 ml (2x) z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu 2,5 ml (2x) z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg imdevimabu
Preexpozičná profylaxia (opakovaná dávka)	300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu 2,5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg imdevimabu

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

#### Aktivita voči variantom SARS-CoV-2

Pri rozhodovaní o použití Ronapreve na liečbu alebo profylaxiu sa má brať do úvahy, čo je známe o vlastnostiach cirkulujúcich vírusov SARS-CoV-2 vrátane regionálnych alebo geografických rozdielov a dostupných informácií o vzorcoch citlivosti na Ronapreve. Pozri časť 5.1.

Ak sú k dispozícii údaje o molekulárnom testovaní alebo sekvenovaní, pri výbere antivírusovej liečby sa má zväziť vylúčenie variantov SARS-CoV-2, ktoré majú zníženú citlivosť na Ronapreve.

#### Subkutánne podávanie na liečbu ochorenia COVID-19

Klinická účinnosť Ronapreve pri subkutánnom podaní na liečbu ochorenia COVID-19 sa v klinických skúškaniach (pozri časť 5.1) nehodnotila. Farmakokinetika kazirivimabu a imdevimabu počas prvých 48 hodín po subkutánnom podaní 600 mg každej monoklonálnej protilátky naznačuje nižšie sérové expozície v porovnaní s intravenóznym podaním rovnakej dávky. Nie je známe, či rozdiely v počiatočnej systémovej expozícii vedú k rozdielom v klinickej účinnosti. Odporúča sa, aby sa subkutánna cesta podania použila len vtedy, ak intravenózne podanie nie je možné a viedlo by k oddialeniu liečby.

#### Reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie

V súvislosti s podávaním kazirivimabu a imdevimabu boli hlásené reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky klinicky významnej reakcie z precitlivenosti alebo anafylaxie, ihneď ukončíte podávanie lieku a začnite vhodnú liečbu a/alebo podpornú starostlivosť.

Po intravenóznom a subkutánnom podaní sa pozorovali prípady konvulzívnej synkopy (pozri časť 4.8). Konvulzívna synkopa sa má odlišiť od záchvatov a má sa liečiť ak si to klinický stav vyžaduje.

#### Reakcie súvisiace s infúziou

V súvislosti s intravenóznym podávaním kazirivimabu a imdevimabu boli pozorované reakcie súvisiace s infúziou (*infusion-related reactions*, IRR).

IRR pozorované v klinických štúdiách boli z hľadiska závažnosti väčšinou stredne závažné a zvyčajne boli pozorované počas podávania infúzie alebo do 24 hodín po podaní infúzie. Často hlásené prejavy a príznaky týchto reakcií zahŕňali nauzeu, zimnicu, závrat (alebo synkopy), vyrážku, urtikáriu a návaly tepla. Reakcie súvisiace s infúziou sa však môžu prejavovať ako závažné alebo život ohrozujúce udalosti a môžu zahŕňať ďalšie prejavy a príznaky.

Ak sa vyskytne IRR, podávanie infúzie sa môže prerušiť, spomaliť alebo zastaviť.

### 4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie liekových interakcií. Kazirivimab a imdevimab sú monoklonálne protilátky, ktoré nie sú vylučované obličkami ani metabolizované enzýmami

cytochrómu P450; preto nie sú pravdepodobné interakcie so súbežne podávanými liekmi, ktoré sú vylučované obličkami alebo ktoré sú substrátmi, induktoarmi alebo inhibítormi enzýmov cytochrómu P450.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití kazirivimabu a imdevimabu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách sa neuskutočnili. Je známe, že ľudské protilátky podtriedy imunoglobulín G1 (IgG1) prechádzajú placentou. Nie je známe, či tento potenciálny prechod kazirivimabu a imdevimabu predstavuje prínos alebo riziko liečby pre vyvíjajúci sa plod. Avšak keďže kazirivimab a imdevimab sú priamo zacielené na „spike“ proteín vírusu SARS-CoV-2 a vzhľadom na to, že v štúdiu skríženej reaktivity s tkanivami sa nezistila skrížená reaktivita s tkanivami reprodukčných orgánov alebo plodu, negatívne účinky na vyvíjajúci sa plod sa neočakávajú. Ronapreve sa má používať počas gravidity, iba ak možný prínos prevyšuje možné riziko pre matku a plod, berúc do úvahy všetky súvisiace zdravotné aspekty. Ak žena otehotnie počas liečby týmto liekom, má byť informovaná, že akékoľvek možné riziko pre plod nie je známe.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa kazirivimab a imdevimab vylučujú do ľudského mlieka, ale je známe, že matkine IgG prechádzajú do mlieka počas prvých dní po pôrode. Keďže kazirivimab a imdevimab sú priamo ciele na „spike“ proteín vírusu SARS-CoV-2 a vzhľadom na nízku systémovú absorpciu po perorálnom požití protilátok, je možné uvažovať o podávaní lieku Ronapreve v období dojčenia, keď si to klinický stav vyžaduje.

##### Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Ronapreve nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických skúšaniach bolo kazirivimabom a imdevimabom liečených celkovo 7 116 osôb (4 666 osôb intravenóznym podávaním a 2 450 osôb subkutánnym podávaním).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek (*adverse drug reactions*, ADR) sú reakcie z precitlivenosti, ktoré zahŕňajú reakcie súvisiace s infúziou (*infusion related reactions*, IRR) a reakcie v mieste podania injekcie (*injection site reactions*, ISR).

##### Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v tabuľke 3 sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabuľka 3: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií identifikovaných v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh:**

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Kategória frekvencie
<b>Intravenózne podávanie</b>		
Poruchy imunitného systému	Anafylaxia	Zriedkavé
Poruchy nervového systému	Závrat* Konvulzívna synkopa	Menej časté Neznáme
Poruchy ciev	Návaly tepla*	Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea*	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka*	Menej časté
	Urtikária*	Zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Zimnica*	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcie súvisiace s infúziou	Menej časté
<b>Subkutánne podávanie</b>		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfadenopatia	Menej časté
Poruchy nervového systému	Závrat	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus <sup>1</sup> *	Zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste podania injekcie <sup>1</sup>	Časté

<sup>1</sup> ISR zahŕňajú erytém, pruritus, ekchymózu, edém, bolesť, citlivosť, urtikáriu a konvulzívnu synkopu

\* V niektorých prípadoch boli príznaky IRR a ISR hlásené ako samostatné ADR

### Pediatrická populácia

#### Intravenózne podávanie

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa pediatrických pacientov vo veku < 18 rokov.

#### Subkutánne podávanie

V štúdií COV-2069 dostávalo liečbu kazirivimabom a imdevimabom 66 dospievajúcich vo veku ≥ 12 a < 18 rokov. Pozorovaný bezpečnostný profil bol podobný profilu u dospelých pacientov.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

V klinických skúšaníach boli podávané dávky až do 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu (čo je približne 7-násobok odporúčanej dávky). Bezpečnostný profil pre 8 000 mg intravenóznou dávkou sa významne nelíšil od bezpečnostného profilu pre odporúčanú dávku.

Nie je známe žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní kazirivimabom a imdevimabom. Liečba predávkovania má pozostávať zo všeobecných podporných opatrení vrátane monitorovania vitálnych funkcií a sledovania klinického stavu pacienta.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Kazirivimab:

Farmakoterapeutická skupina: zatiaľ nepridelená. ATC kód: zatiaľ nepridelený.

Imdevimab:

Farmakoterapeutická skupina: zatiaľ nepridelená. ATC kód: zatiaľ nepridelený.

#### Mechanizmus účinku

Kazirivimab (IgG1 $\kappa$ ) a imdevimab (IgG1 $\lambda$ ) sú dve rekombinantné ľudské monoklonálne protilátky, ktoré nemajú modifikovanú Fc oblasť. Kazirivimab a imdevimab sa viažu na neprekrývajúce sa epitopy väzobnej domény receptora (*receptor binding domain*, RBD) „spike“ proteínu vírusu SARS-CoV-2. To zabraňuje väzbe RBD na ľudský receptor ACE2, čím sa zabraňuje vstupu vírusu do buniek.

#### Antivírusová aktivita v podmienkach *in vitro*

V teste neutralizácie vírusu SARS-CoV-2 vykonanom na bunkách Vero-E6, kazirivimab, imdevimab a kombinácia kazirivimabu a imdevimabu neutralizovali vírus SARS-CoV-2 (izolát USA-WA1/2020) pri hodnotách EC<sub>50</sub> 37,4 pmol/l (0,006  $\mu$ g/ml), 42,1 pmol/l (0,006  $\mu$ g/ml) a 31,0 pmol/l (0,005  $\mu$ g/ml) v uvedenom poradí.

#### Rezistencia

Existuje potenciálne riziko zlyhania liečby z dôvodu vzniku variantov vírusu, ktoré sú rezistentné na kombináciu kazirivimabu a imdevimabu.

Neutralizačná aktivita kazirivimabu, imdevimabu a kombinácie kazirivimabu a imdevimabu bola hodnotená voči variantom S proteínu, ktoré zahŕňali známe varianty vzbudzujúce obavy („Variants of Concern“)/varianty záujmu („Variants of Interest“), varianty identifikované v *in vitro* štúdiách zameraných na tzv. únikové („escape“) varianty a varianty známe z verejne dostupných údajov o genóme SARS-CoV-2 z databázy GISAID (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data*). Neutralizačná aktivita kazirivimabu a imdevimabu voči variantom vzbudzujúcim obavy/variantom záujmu je uvedená v tabuľke 4.



**Tabuľka 4: Údaje z neutralizačných testov so pseudotypizovanými vírusu podobnými časticami týkajúce sa úplných sekvencií S proteínu alebo kľúčových substitúcií v S proteíne variantov SARS-CoV-2 patriacich medzi varianty záujmu/varianty vzbudzujúce obavy\* pri použití samotného kazirivimabu, samotného imdevimabu a kombinácie kazirivimabu a imdevimabu**

Línia so substitúciami v „spike“ proteíne	Kľúčové skúmané substitúcie	Znížená citlivosť na kombináciu kazirivimabu a imdevimabu	Znížená citlivosť na samotný kazirivimab	Znížená citlivosť na samotný imdevimab
B.1.1.7 (pôvodom z UK/alfa)	S proteín v plnej dĺžke <sup>a</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>
B.1.351 (pôvodom z Južnej Afriky/beta)	S proteín v plnej dĺžke <sup>b</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>	45-násobne	žiadna zmena <sup>e</sup>
P.1 (pôvodom z Brazílie/gama)	S proteín v plnej dĺžke <sup>c</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>	418-násobne	žiadna zmena <sup>e</sup>
B.1.427/B.1.429 (pôvodom z Kalifornie/epsilon)	L452R	žiadna zmena <sup>e</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>
B.1.526 (pôvodom z New Yorku/iota) <sup>f</sup>	E484K	žiadna zmena <sup>e</sup>	25-násobne	žiadna zmena <sup>e</sup>
B.1.617.1/B.1.617.3 (pôvodom z Indie/kapa)	L452R+E484Q	žiadna zmena <sup>e</sup>	7-násobne	žiadna zmena <sup>e</sup>
B.1.617.2/AY.3 (pôvodom z Indie/delta)	L452R+T478K	žiadna zmena <sup>e</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>
AY.1/AY.2 <sup>g</sup> (pôvodom z Indie/delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K <sup>d</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>	9-násobne	žiadna zmena <sup>e</sup>
B.1.621/B.1.621.1 (pôvodom z Kolumbie/mi)	R346K, E484K, N501Y	žiadna zmena <sup>e</sup>	23-násobne	žiadna zmena <sup>e</sup>
C.37 (pôvodom z Peru/lambda)	L452Q+F490S	žiadna zmena <sup>e</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>	žiadna zmena <sup>e</sup>
B.1.1.529/BA.1 (Omikron)	S proteín v plnej dĺžke <sup>h</sup>	>1013-násobne	>1732-násobne	>754-násobne

<sup>a</sup> Testované boli pseudotypizované častice podobné vírusu (virus-like particle, VLP) exprimujúce „spike“ proteín variantu v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

<sup>b</sup> Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

<sup>c</sup> Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

<sup>d</sup> Pri AY.1: Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

<sup>e</sup> Žiadna zmena: ≤ 5-násobné zníženie citlivosti.

<sup>f</sup> Nie všetky izoláty z línie pochádzajúcej z New Yorku obsahujú substitúciu E484K (podľa údajov k februáru 2021).

<sup>g</sup> Bežne známe ako „delta plus“.

<sup>h</sup> Testované boli pseudotypizované častice podobné vírusu (virus-like particle, VLP) exprimujúce „spike“ proteín variantu v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: 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.

\*Varianty záujmu/varianty vzbudzujúce obavy definované Centrom pre kontrolu a prevenciu chorôb (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC, 2021*) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Pozri tabuľku 5 pre podrobný zoznam variantov vzbudzujúcich obavy/variantov záujmu autentického vírusu SARS-CoV-2, u ktorých sa hodnotila citlivosť na samotný kazirivimab, samotný imdevimab a na kombináciu kazirivimabu a imdevimabu.

**Tabuľka 5: Údaje z neutralizačných testov týkajúce sa variantov vzbudzujúcich obavy/variantov záujmu autentického vírusu SARS-CoV-2 pri použití samotného kazirivimabu, samotného imdevimabu a kombinácie kazirivimabu a imdevimabu**

Línia so substitúciou v „spike“ proteíne	Znížená citlivosť na kombináciu kazirivimabu a imdevimabu	Znížená citlivosť na samotný kazirivimab	Znížená citlivosť na samotný imdevimab
B.1.1.7 (pôvodom z UK/alfa)	žiadna zmena <sup>a</sup>	žiadna zmena <sup>a</sup>	žiadna zmena <sup>a</sup>
B.1.351 (pôvodom z Južnej Afriky/beta)	žiadna zmena <sup>a</sup>	5-násobne	žiadna zmena <sup>a</sup>
P.1 (pôvodom z Brazílie/gama)	žiadna zmena <sup>a</sup>	371-násobne	žiadna zmena <sup>a</sup>
B.1.617.1 (pôvodom z Indie/kapa)	žiadna zmena <sup>a</sup>	6-násobne	žiadna zmena <sup>a</sup>
B.1.617.2 (pôvodom z Indie/delta)	žiadna zmena <sup>a</sup>	žiadna zmena <sup>a</sup>	žiadna zmena <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Žiadna zmena: ≤ 5-násobné zníženie citlivosti.

## Klinická účinnosť

### *Liečba ochorenia COVID-19*

COV-2067 bolo randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie hodnotiace kazirivimab a imdevimab na liečbu osôb s ochorením COVID-19 (symptomatických osôb, u ktorých bola prítomnosť SARS-CoV-2 zistená pomocou metódy kvantitatívnej polymerázovej reťazovej reakcie s reverznou transkripciou [RT-qPCR]), ktoré nepotrebovali doplnkovú liečbu kyslíkom.

V kohorte 1 z fázy 3 tohto klinického skúšania boli osoby, ktoré neboli predtým očkované proti SARS-CoV-2, randomizované v priebehu 7 dní od nástupu príznakov na podanie jednorazovej intravenózne infúzie 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu (n = 1 347), 1 200 mg kazirivimabu a 1 200 mg imdevimabu (n = 2 036), alebo placebo (n = 2 009).

Osoby v kohorte 1 z fázy 3 mali aspoň jeden protokolom stanovený rizikový faktor pre vznik závažnej formy ochorenia COVID-19 (rizikové faktory zahŕňali vek > 50 rokov, obezitu definovanú ako BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, kardiovaskulárne ochorenie vrátane hypertenzie, chronické ochorenie pľúc vrátane astmy, diabetes mellitus 1. typu a 2. typu, chronické ochorenie obličiek vrátane potreby dialyzačnej liečby, chronické ochorenie pečene, graviditu a stavy spojené s imunosupresiou). Medián veku bol 50 rokov (pričom 13,1 % osôb bolo vo veku 65 rokov alebo starších) a 51,4 % osôb bolo žien. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli medzi liečebnými skupinami s kazirivimabom a imdevimabom a s placebo dobre vyvážené.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel osôb, u ktorých sa vyskytla ≥ 1 hospitalizácia v súvislosti s ochorením COVID-19 alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny až do 29. dňa.

**Tabuľka 6: Súhrn výsledkov týkajúcich sa primárneho cieľového ukazovateľa z fázy 3 štúdie COV-2067**

	<b>1 200 mg i.v.</b> n = 1 192	<b>Placebo</b> n = 1 193	<b>2 400 mg i.v.</b> n = 1 812	<b>Placebo</b> n = 1 790
<b>Pacienti v mFAS, u ktorých sa vyskytla <math>\geq 1</math> hospitalizácia v súvislosti s ochorením COVID-19 alebo úmrtie až do 29. dňa</b>				
Zníženie rizika	72,5 % (p < 0,0001)		70,9 % (p < 0,0001)	
Počet pacientov s udalosťami	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

mFAS: modifikovaný celý súbor určený pre analýzu (*modified full analysis set*) zahŕňal osoby, ktoré mali pri randomizácii pozitívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť SARS-CoV-2 zo vzorky z výteru z nosohltanu a aspoň jeden rizikový faktor pre závažnú formu ochorenia COVID-19.

Medián času do odznenia príznakov, podľa záznamov v denníku príznakov špecificky vytvorenom pre toto klinické skúšanie, bol skrátený zo 13 dní pri placebe na 10 dní pri obidvoch dávkach kazirivimabu a imdevimabu (p < 0,0001).

#### *Prevenia ochorenia COVID-19*

COV-2069 bolo randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie, ktoré porovnávalo 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných subkutánne s placebo na prevenciu ochorenia COVID-19 u asymptomatických osôb žijúcich v spoločnej domácnosti so symptomatickým jedincom infikovaným vírusom SARS-CoV-2 (s „indexovým“ prípadom, t. j. s prvým zdokumentovaným prípadom infekcie vírusom SARS-CoV-2 v danej domácnosti). Osoby neboli predtým očkované proti SARS-CoV-2.

Osoby boli randomizované v pomere 1:1 na podanie kazirivimabu a imdevimabu, alebo placeba do 96 hodín od odberu prvej vzorky od „indexového“ prípadu, s pozitívnym výsledkom testu (pomocou RT-qPCR) na SARS-CoV-2.

Randomizované osoby, ktoré mali pri zaradení do štúdie negatívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť vírusu SARS-CoV-2, boli zahrnuté do kohorty A a osoby s pozitívnym výsledkom RT-qPCR testu na prítomnosť vírusu SARS-CoV-2 boli zahrnuté do kohorty B.

#### *Kohorta A*

Populácia pre primárnu analýzu zahŕňala osoby, ktoré mali pri zaradení do štúdie negatívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť vírusu SARS-CoV-2 a zároveň boli séronegatívne. Osoby, ktoré boli pri zaradení do štúdie séropozitívne alebo u ktorých výsledok sérologického vyšetrenia nebol stanovený/chýbal, boli vylúčené z primárnej analýzy účinnosti.

V populácii pre primárnu analýzu bol na začiatku štúdie medián veku 44 rokov (pričom 9 % osôb bolo vo veku 65 rokov alebo starších) a 54 % osôb bolo žien. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli medzi liečebnou skupinou s kazirivimabom a imdevimabom a liečebnou skupinou s placebo dobre vyvážené.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel osôb, u ktorých vzniklo symptomatické ochorenie COVID-19 potvrdené RT-qPCR testom až do 29. dňa. Zistilo sa štatisticky významné 81 % zníženie rizika vzniku ochorenia COVID-19 pri liečbe kazirivimabom a imdevimabom v porovnaní s placebo. V analýze citlivosti, ktorá zahŕňala všetky osoby s negatívnym výsledkom RT-qPCR testu pri zaradení do štúdie, bez ohľadu na sérologický stav pri zaradení do štúdie, sa zistilo štatisticky významné 82 % zníženie rizika vzniku ochorenia COVID-19 pri liečbe kazirivimabom a imdevimabom v porovnaní s placebo.

**Tabuľka 7: Primárna analýza zo štúdie COV-2069, kohorta A**

	<b>Kazirivimab a imdevimab</b> (jednorazová 1 200 mg dávka)	<b>Placebo</b>
<b>Populácia pre primárnu analýzu: séronegatívne osoby pri zaradení do štúdie</b>	n = 753	n = 752
<b>Riziko vzniku ochorenia COVID-19</b>		
<b>Až do 29. dňa (primárny cieľový ukazovateľ)</b>		
Neupravené zníženie rizika (upravený pomer pravdepodobnosti [ <i>odds ratio</i> ], p-hodnota) <sup>1</sup>	81 % (0,17; p < 0,0001)	
Počet osôb s udalosťami	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

<sup>1</sup> Interval spoľahlivosti (IS) s p-hodnotou je založený na pomere pravdepodobnosti (*odds ratio*) (skupina s kazirivimabom a imdevimabom vs skupina s placebom) vypočítanom pomocou modelu logistickej regresie s fixnými účinkami kategorických premenných, ktorými boli liečebná skupina, veková skupina (vek v rokoch:  $\geq 12$  až  $< 50$  a  $\geq 50$ ) a región (USA vs regióny mimo USA).

#### Kohorta B

Populácia pre primárnu analýzu zahŕňala asymptomatické osoby, ktoré mali pri zaradení do štúdie pozitívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť vírusu SARS-CoV-2 a zároveň boli séronegatívne.

V populácii pre primárnu analýzu bol na začiatku štúdie medián veku 40 rokov (pričom 11 % osôb bolo vo veku 65 rokov alebo starších) a 55 % osôb bolo žien. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli medzi liečebnou skupinou s kazirivimabom a imdevimabom a liečebnou skupinou s placebom dobre vyvážené.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bol podiel osôb, u ktorých vzniklo ochorenie COVID-19 potvrdené RT-qPCR testom až do 29. dňa. Zistilo sa 31 % zníženie rizika vzniku ochorenia COVID-19 pri liečbe kazirivimabom a imdevimabom v porovnaní s placebom. V analýze citlivosti, ktorá zahŕňala všetky osoby s pozitívnym výsledkom RT-qPCR testu pri zaradení do štúdie, bez ohľadu na sérologický stav pri zaradení do štúdie, sa zistilo 35 % zníženie rizika vzniku ochorenia COVID-19 potvrdeného RT-qPCR testom pri liečbe kazirivimabom a imdevimabom v porovnaní s placebom.

**Tabuľka 8: Primárna analýza zo štúdie COV-2069, kohorta B**

	<b>Kazirivimab a imdevimab</b> (jednorazová 1 200 mg dávka)	<b>Placebo</b>
<b>Populácia pre primárnu analýzu: séronegatívne osoby pri zaradení do štúdie</b>	n = 100	n = 104
<b>Riziko vzniku ochorenia COVID-19</b>		
<b>Zníženie celkového rizika až do 29. dňa (primárny cieľový ukazovateľ)</b>		
Neupravené zníženie rizika (upravený pomer pravdepodobnosti, p-hodnota) <sup>1</sup>	31 % (0,54; p = 0,0380)	
Počet osôb s udalosťami	29 (29 %)	44 (42,3 %)

<sup>1</sup> Interval spoľahlivosti (IS) s p-hodnotou je založený na pomere pravdepodobnosti (*odds ratio*) (skupina s kazirivimabom a imdevimabom vs skupina s placebom) vypočítanom pomocou modelu logistickej regresie s fixnými účinkami kategorických premenných, ktorými boli liečebná skupina, veková skupina (vek v rokoch:  $\geq 12$  až  $< 50$  a  $\geq 50$ ) a región (USA vs regióny mimo USA).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kazirivimab aj imdevimab vykazovali lineárnu a dávkovo úmernú farmakokinetiku (PK) naprieč rozmedziami intravenózne dávky (150 až 4 000 mg každej z monoklonálnych protilátok) a subkutánnej dávky (300 mg a 600 mg každej z monoklonálnych protilátok) hodnotenými v klinických štúdiách.

Hodnoty priemernej maximálnej koncentrácie ( $C_{max}$ ), plochy pod krivkou od 0. do 28. dňa ( $AUC_{0-28}$ ) a koncentrácie po 28 dňoch od podania ( $C_{28}$ ) stanovené pre kazirivimab a imdevimab boli po podaní jednorazovej 1 200 mg (600 mg každej z monoklonálnych protilátok) intravenózne dávky (182,7 mg/l, 1 754,9 mg.deň/l, 37,9 mg/l, v uvedenom poradí, pre kazirivimab a 181,7 mg/l, 1 600,8 mg.deň/l, 27,3 mg/l, v uvedenom poradí, pre imdevimab) a po podaní jednorazovej 1 200 mg (600 mg každej z monoklonálnych protilátok) subkutánnej dávky (52,5 mg/l, 1 121,7 mg.deň/l, 30,5 mg/l, v uvedenom poradí, pre kazirivimab a 49,2 mg/l, 1 016,9 mg.deň/l, 25,9 mg/l, v uvedenom poradí, pre imdevimab) porovnateľné.

Pri režimoch s intravenóznymi a subkutánnymi dávkami určenými na preexpozičnú profylaxiu, v rámci ktorých sa raz za mesiac podáva 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu po úvodnej (nasyčovacej) dávke 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu, je medián predpokladaných hodnôt minimálnych („trough“) koncentrácií kazirivimabu a imdevimabu v sére v rovnovážnom stave podobný priemerným koncentráciám v sére pozorovaným na 29. deň po jednorazovej 1 200 mg subkutánnej dávke kazirivimabu a imdevimabu (600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu).

### Absorpcia

Po podaní jednorazovej 600 mg intravenózne dávky kazirivimabu a jednorazovej 600 mg intravenózne dávky imdevimabu sa maximálne koncentrácie v sére dosiahnu na konci infúzie. Odhady mediánu (rozmedzie) času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie kazirivimabu a imdevimabu v sére ( $T_{max}$ ) po podaní jednorazovej 600 mg subkutánnej dávky kazirivimabu a jednorazovej 600 mg subkutánnej dávky imdevimabu sú 6,7 (rozmedzie 3,4 – 13,6) dňa pre kazirivimab a 6,6 (rozmedzie 3,4 – 13,6) dňa pre imdevimab. Po podaní jednorazovej 600 mg subkutánnej dávky kazirivimabu a jednorazovej 600 mg subkutánnej dávky imdevimabu je ich odhadovaná biologická dostupnosť 71,8 % a 71,7 % v uvedenom poradí.

### Distribúcia

Celkový distribučný objem odhadnutý pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy je 7,161 l pre kazirivimab a 7,425 l pre imdevimab.

### Biotransformácia

Keďže kazirivimab aj imdevimab sú ľudské monoklonálne IgG1 protilátky, predpokladá sa, že sú degradované na malé peptidy a aminokyseliny katabolickými dráhami rovnakým spôsobom ako endogénny IgG.

### Eliminácia

Priemerný (5., 95. percentil) polčas eliminácie zo séra po podaní 600 mg dávky kazirivimabu a 600 mg dávky imdevimabu bol 29,8 (16,4; 43,1) dňa a 26,2 (16,9; 35,6) dňa v uvedenom poradí.

### *Pediatrická populácia*

U dospievajúcich pacientov s ochorením COVID-19 (vo veku 12 rokov a starších a s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg v štúdiu COV-2067), ktorým bola podaná jednorazová 1 200 mg i.v. dávka, bola priemerná  $\pm$  SD koncentrácia na konci infúzie a po 28 dňoch od podania  $172 \pm 96,9$  mg/l a  $54,3 \pm 17,7$  mg/l pre kazirivimab a  $183 \pm 101$  mg/l a  $45,3 \pm 13,1$  mg/l pre imdevimab.

U dospievajúcich, ktorí neboli infikovaní vírusom SARS-CoV-2 (vo veku 12 rokov a starších a s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg v štúdiu COV-2069) a ktorým bola podaná jednorazová 1 200 mg s.c. dávka, bola priemerná  $\pm$  SD koncentrácia po 28 dňoch od podania  $44,9 \pm 14,7$  mg/l pre kazirivimab a  $36,5 \pm 13,2$  mg/l pre imdevimab.

Farmakokinetika kazirivimabu a imdevimabu u detí vo veku < 12 rokov nebola doteraz stanovená.

#### *Starší*

V populačnej PK analýze nebol vek (18 rokov až 96 rokov) identifikovaný ako významný kovariant ovplyvňujúci PK kazirivimabu a imdevimabu.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Vzhľadom na ich molekulovú hmotnosť (> 69 kDa) sa nepredpokladá, že kazirivimab a imdevimab sú vo významnej miere vylučované obličkami.

#### *Porucha funkcie pečene*

Nepredpokladá sa, že kazirivimab a imdevimab sú vo významnej miere vylučované pečeňou.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Štúdie karcinogenity, genotoxicity a reprodukčnej toxicity sa s kazirivimabom a imdevimabom neuskutočnili. Nepredpokladá sa, že protilátky ako kazirivimab a imdevimab vykazujú genotoxický alebo karcinogénny potenciál. V štúdiách skríženej reaktivity s tkanivami, v ktorých boli použité tkanivá ľudských a opičích dospelých jedincov a tkanivá ľudského plodu, sa nezistila žiadna väzba kazirivimabu a imdevimabu.

V štúdiu toxicity vykonanej na opiciach rodu *Cynomolgus* boli pozorované nezávažné pečenevé nálezy (nepatrné prechodné zvýšenia hladín AST a ALT).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

L-histidín  
L-histidínium-chlorid, monohydrát  
polysorbát 80  
sacharóza  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená injekčná liekovka: 2 roky

Viacdávkové injekčné liekovky, každá s 1 332 mg liečiva, dodávané spolu v jednom balení

Po prvom prepichnutí: Ak sa nepoužije ihneď, liek v injekčnej liekovke sa môže uchovávať 16 hodín pri izbovej teplote do 25 °C alebo najviac 48 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C). Zodpovednosť za uchovávanie lieku po uplynutí uvedenej doby alebo v iných podmienkach nesie používateľ.

### Zriedený roztok na intravenózne podanie

Roztok v injekčnej liekovke je potrebné pred podaním zriediť. Pripravený infúzny roztok je určený na okamžité použitie. Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím je preukázaná počas 20 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C) a počas 72 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Ak sa infúzny vak uchováva v chladničke, pred podaním lieku ho počas približne 30 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

### Uchovávanie injekčných striekačiek na subkutánne podanie

Pripravené injekčné striekačky sa majú použiť ihneď. Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím je preukázaná počas 24 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C) a počas 72 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa príprava nevykonala za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Ak sa injekčné striekačky uchovávajú v chladničke, pred podaním lieku ich počas približne 10 – 15 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnými liekovkami netraste.

Injekčné liekovky uchovávajúte v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Ronapreve sa dodáva v 20 ml injekčných liekovkách z číreho skla typu 1.

### Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekčný/infúzny roztok, viacdávkové injekčné liekovky

Každá škatuľka obsahuje 1 injekčnú liekovku pre každú protilátku.

Balenie s dvomi 20 ml injekčnými liekovkami z číreho skla typu 1 s butylovou gumovou zátkou, jedna injekčná liekovka obsahuje 11,1 ml roztoku s 1 332 mg kazirivimabu a jedna injekčná liekovka obsahuje 11,1 ml roztoku s 1 332 mg imdevimabu.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

### Príprava lieku Ronapreve na intravenóznou infúziu

Ronapreve má pripraviť zdravotnícky pracovník za použitia aseptickkej techniky:

1. Vyberte injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom z chladničky, kde sa uchovávajú, a pred prípravou ich nechajte počas približne 20 minút dosiahnuť izbovú teplotu.
  - Nevystavujte ich priamemu teplu.
  - Injekčnými liekovkami netraste.
2. Injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom pred použitím zrakom skontrolujte, či roztoky neobsahujú tuhé častice alebo nemajú zmenenú farbu. Ak spozorujete tuhé častice alebo zmenu farby, injekčnú liekovku musíte zlikvidovať a nahradiť ju novou injekčnou liekovkou.
  - Roztok v každej injekčnej liekovke má byť číry až mierne opalescenný, bezfarebný až svetložltý.

3. Zaoštarajte si naplnený infúzny vak [vyrobený z polyvinylchloridu (PVC) alebo polyolefínu (PO)], ktorý obsahuje buď 50 ml, 100 ml, 150 ml, alebo 250 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného alebo 5 % injekčného roztoku dexrózy (glukózy).
4. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky a injekčnej ihly odoberte potrebný objem kazirivimabu a imdevimabu z príslušných injekčných liekoviek a vstreknite ho do naplneného infúzneho vaku obsahujúceho 0,9 % injekčný roztok chloridu sodného alebo 5 % injekčný roztok dexrózy (glukózy) (pozri časť 4.2, tabuľku 1).
5. Obsah infúzneho vaku jemne premiešajte tak, že ho prevrátite. Netraste ním.
6. Ronapreve neobsahuje žiadne konzervačné látky, a preto sa má zriedený infúzny roztok podať okamžite.

#### Podávanie lieku Ronapreve intravenóznou infúziou

- Nachystajte si odporúčané pomôcky potrebné pre infúziu:
  - infúznu súpravu vyrobenú z polyvinylchloridu (PVC), PVC potiahnutého polyetylénom (PE) alebo z polyuretánu (PU),
  - zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 µm až 5 µm polyétersulfónový, polysulfónový alebo polyamidový filter na intravenózne podávanie.
- Pripojte infúznu súpravu k infúznemu vaku.
- Predplňte („prime“) infúznu súpravu.
- Podajte celý infúzny roztok vo vaku pumpou alebo pôsobením gravitácie cez intravenóznú hadičku, ktorá obsahuje sterilný zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 µm až 5 µm polyétersulfónový, polysulfónový alebo polyamidový filter na intravenózne podávanie.
- Pripravený infúzny roztok sa nemá podávať súbežne so žiadnym iným liekom. Kompatibilita infúzneho roztoku kazirivimabu a imdevimabu s intravenóznymi roztokmi a liekmi inými než 0,9 % injekčný roztok chloridu sodného alebo 5 % injekčný roztok dexrózy (glukózy) nie je známa.
- Po skončení podávania infúzie prepláchnite infúznu súpravu 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % injekčným roztokom dexrózy (glukózy), aby sa zaistilo podanie potrebnej dávky.
- Po podaní intravenóznej infúzie majú byť osoby sledované v súlade so štandardnými medicínskymi postupmi.

#### Príprava lieku Ronapreve na subkutánne injekcie

Vyberte injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom z chladničky, kde sa uchovávajú, a pred prípravou ich nechajte počas približne 20 minút dosiahnuť izbovú teplotu. Nevystavujte ich priamemu teplu. Injekčnými liekovkami netraste.

Injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom pred použitím zrakom skontrolujte, či roztoky neobsahujú tuhé častice alebo nemajú zmenenú farbu. Ak spozorujete tuhé častice alebo zmenu farby, injekčnú liekovku musíte zlikvidovať a nahradiť ju novou injekčnou liekovkou. Roztok v každej injekčnej liekovke má byť číry až mierne opalescenný, bezfarebný až svetložltý.

1. Ronapreve sa má pripraviť pomocou vhodného počtu injekčných striekačiek (pozri časť 4.2, tabuľku 2). Zaoštarajte si 3 ml alebo 5 ml polypropylénové injekčné striekačky s hrotom typu luer a prenosové ihly veľkosti 21G.
2. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky a injekčnej ihly odoberte potrebný objem kazirivimabu a imdevimabu z príslušných injekčných liekoviek do každej injekčnej striekačky (pozri časť 4.2, tabuľku 2); potrebné sú 4 injekčné striekačky na prípravu celkovej kombinovanej 1 200 mg dávky a 2 injekčné striekačky na prípravu celkovej kombinovanej 600 mg dávky. Všetok zvyšný liek uchovávajte podľa pokynov v časti 6.3.
3. Vymeňte prenosovú ihlu s veľkosťou 21G za ihlu s veľkosťou 25G alebo 27G vhodnú na subkutánnu injekciu.



4. Tento liek neobsahuje žiadne konzervačné látky, a preto sa majú pripravené injekčné striekačky použiť okamžite. Ak okamžité podanie nie je možné, uchovávajú sa pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 72 hodín a pri izbovej teplote do 25 °C najviac 24 hodín. Ak sa injekčné striekačky uchovávajú v chladničke, pred podaním lieku ich počas približne 10 – 15 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

#### Podávanie lieku Ronapreve subkutánnymi injekciami

- Na podanie dávky 1 200 mg lieku Ronapreve (600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu) si nachystajte 4 injekčné striekačky (pozri časť 4.2, tabuľku 2) a pripravte sa na podanie subkutánnych injekcií.
- Na podanie dávky 600 mg lieku Ronapreve (300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu) si nachystajte 2 injekčné striekačky (pozri časť 4.2, tabuľku 2) a pripravte sa na podanie subkutánnych injekcií.
- Z dôvodu objemu podajte subkutánne injekcie po sebe, do odlišných miest tela (do hornej časti stehien, vonkajšej strany hornej časti ramien alebo do brucha, pričom je potrebné vyhnúť sa podaniu do 5 cm v okolí oblasti pupka a oblasti pásu).

#### Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pri používaní a likvidácii injekčných striekačiek a iných ostrých zdravotníckych pomôcok sa musia prísne dodržiavať nasledovné body:

- Ihly a injekčné striekačky sa nikdy nesmú používať opakovane.
- Všetky použité ihly a injekčné striekačky vložte do nádoby na ostré predmety (nádoby na likvidáciu odolnej proti prepichnutiu).

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

EU/1/21/1601/002

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 2021

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÝCH LIEČIV A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÝCH LIEČIV A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov biologických liečiv

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.  
81 Columbia Turnpike  
Rensselaer  
NY 12144  
Spojené štáty

Genentech, Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville  
CA 95688  
Spojené štáty

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA – Injekčná liekovka na jednorazové použitie**

**1. NÁZOV LIEKU**

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekčný/infúzny roztok  
kazirivimab/imdevimab

**2. LIEČIVÁ**

Jedna injekčná liekovka obsahuje 300 mg/2,5 ml kazirivimabu (120 mg/ml).  
Jedna injekčná liekovka obsahuje 300 mg/2,5 ml imdevimabu (120 mg/ml).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

L-histidín, L-histidínium-chlorid, monohydrát; polysorbát 80; sacharóza; voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný/infúzny roztok  
120 mg/ml  
2 injekčné liekovky, každá obsahuje 2,5 ml roztoku

**5. SPÔSOB A CESTY PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa  
Na intravenózne alebo subkutánne použitie  
Pri i.v. použití sa kazirivimab a imdevimab musia podávať spolu  
Pri s.c. použití sa kazirivimab a imdevimab musia podávať po sebe  
Len na jednorazové použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke. **Injekčnými liekovkami netraste.** Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/21/1601/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S KAZIRIVIMABOM – Injekčná liekovka  
na jednorazové použitie**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekčný/infúzny roztok  
kazirivimab  
i.v./s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

300 mg/2,5 ml

**6. INÉ**

Musí sa podávať s imdevimabom

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S IMDEVIMABOM – Injekčná liekovka  
na jednorazové použitie**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekčný/infúzny roztok  
imdevimab  
i.v./s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

300 mg/2,5 ml

**6. INÉ**

Musí sa podávať s kazirivimabom

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIA ŠKATUĽKA – Viacdávková injekčná liekovka

#### 1. NÁZOV LIEKU

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekčný/infúzny roztok  
kazirivimab/imdevimab

#### 2. LIEČIVÁ

Jedna viacdávková injekčná liekovka obsahuje 1 332 mg/11,1 ml kazirivimabu (120 mg/ml).  
Jedna viacdávková injekčná liekovka obsahuje 1 332 mg/11,1 ml imdevimabu (120 mg/ml).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

L-histidín, L-histidínium-chlorid, monohydrát; polysorbát 80; sacharóza; voda na injekcie

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný/infúzny roztok

120 mg/ml

2 viacdávkové injekčné liekovky, každá obsahuje 11,1 ml roztoku

#### 5. SPÔSOB A CESTY PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na intravenózne alebo subkutánne použitie

Pri i.v. použití sa kazirivimab a imdevimab musia podávať spolu

Pri s.c. použití sa kazirivimab a imdevimab musia podávať po sebe

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke. **Injekčnými liekovkami netraste.** Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/21/1601/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**  
**OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S KAZIRIVIMABOM – Viacdávková injekčná liekovka**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekčný/infúzny roztok  
kazirivimab  
i.v./s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

1 332 mg/11,1 ml

**6. INÉ**

Musí sa podávať s imdevimabom

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S IMDEVIMABOM – Viacdávková injekčná liekovka**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekčný/infúzny roztok  
imdevimab  
i.v./s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

1 332 mg/11,1 ml

**6. INÉ**

Musí sa podávať s kazirivimabom

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Ronapreve 300 mg + 300 mg injekčný/infúzny roztok kazirivimab a imdevimab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Ronapreve a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Ronapreve
3. Ako vám bude Ronapreve podaný
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ronapreve
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Ronapreve a na čo sa používa**

##### **Čo je Ronapreve**

Ronapreve pozostáva z liečiv „kazirivimab“ a „imdevimab“. Kazirivimab a imdevimab sú typom bielkovín nazývaných „monoklonálne protilátky“.

##### **Na čo sa Ronapreve používa**

Ronapreve sa používa na liečbu dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg s ochorením COVID-19, ktorí:

- nepotrebujú kyslík na liečbu ochorenia COVID-19 a
- majú zvýšené riziko závažného priebehu ochorenia, na základe vyšetrenia vykonaného lekárom.

Ronapreve sa používa na prevenciu (zabránenie vzniku) ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg.

##### **Ako Ronapreve účinkuje**

Ronapreve sa naviaže na bielkovinu na povrchu koronavírusu nazývanú „spike proteín“ (bielkovinový výbežok). To zabráni, aby vírus vstúpil do buniek a aby sa rozšíril medzi bunkami.



## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Ronapreve

### Ronapreve vám nesmie byť podaný

- ak ste alergický na kazirivimab, imdevimab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak sa vás to týka, čo najskôr sa porozprávajte so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

### Upozornenia a opatrenia

- Tento liek môže spôsobiť alergické reakcie alebo reakcie po infúzii alebo injekcii. Prejavy týchto reakcií sú uvedené v časti 4. Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto prejavov alebo príznakov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

### Deti a dospelí

Tento liek sa nemá podať deťom mladším ako 12 rokov alebo dospelým s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg.

### Iné lieky a Ronapreve

**Predtým** ako dostanete Ronapreve, informujte lekára alebo zdravotnú sestru, ktorí sa vám ho chystajú podať, o akýchkoľvek ďalších liekoch, ktoré teraz užívate alebo ktoré ste v poslednom čase užívali.

**Potom** ako dostanete Ronapreve:

- povedzte lekárovi, zdravotnej sestře alebo lekárnikovi, že ste dostali tento liek na liečbu alebo prevenciu ochorenia COVID-19,
- povedzte lekárovi, zdravotnej sestře alebo lekárnikovi, že ste dostali tento liek, ak sa vám chystajú podať očkovačiu látku proti ochoreniu COVID-19.

### Tehotenstvo a dojčenie

• Ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že ste tehotná, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře.

- Dôvodom je, že nie je k dispozícii dostatok informácií, aby bolo isté, že použitie tohto lieku v období tehotenstva je bezpečné.
- Tento liek bude podaný, iba ak možné prínosy liečby prevyšujú možné riziká pre matku a nenarodené dieťa.

• Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře.

- Dôvodom je, že doteraz nie je známe, či tento liek prechádza do ľudského materského mlieka – alebo aké účinky môže mať na dieťa alebo tvorbu mlieka.
- Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či máte pokračovať v dojčení alebo začať liečbu týmto liekom.

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že tento liek má nejaký vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá.

## 3. Ako vám bude Ronapreve podaný

### Aké množstvo lieku sa podáva?

Odporúčaná dávka na liečbu a prevenciu ochorenia COVID-19 u dospelých a u dospelých vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg je 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu.

Odporúčaná dávka na pokračujúcu prevenciu ochorenia COVID-19 u dospelých a u dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg je 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu ako úvodná dávka a následné dávky sú 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu raz za štyri týždne.

#### **Ako sa tento liek podáva?**

Kazirivimab a imdevimab sa môžu podať spolu vo forme jednorazovej infúzie (po kvapkách) do žily počas 20 až 30 minút alebo vo forme injekcií, ktoré sa podajú ihneď jedna za druhou pod kožu do odlišných miest tela, ak by infúzia oddialila liečbu. Váš lekár alebo zdravotná sestra rozhodnú, ako dlho budete sledovaný po podaní tohto lieku. Je to potrebné pre prípad, že by sa u vás vyskytli akékoľvek vedľajšie účinky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené v súvislosti s liekom Ronapreve.

##### **Reakcie po infúzii**

Ak sa u vás počas podávania infúzie alebo po jej podaní vyskytne ktorýkoľvek z týchto prejavov alergickej reakcie alebo reakcie uvedené nižšie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Možno bude potrebné spomaliť, prerušiť alebo ukončiť podávanie infúzie a možno budete potrebovať ďalšie lieky na liečbu príznakov. Prejavy alebo príznaky alergickej reakcie alebo reakcií súvisiacich s infúziou môžu zahŕňať:

**Menej časté:** môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- nevoľnosť (nauzea)
- zimnica
- závrat
- vyrážka

**Zriedkavé:** môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- závažná alergická reakcia (anafylaxia)
- svrbivá vyrážka
- návaly tepla

**Ďalšie hlásené vedľajšie účinky** (častotť výskytu neznáma):

- mdloby, ktoré môžu sprevádzať svalové kŕče alebo záškľby

##### **Reakcie po subkutánnej (podkožnej) injekcii**

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto prejavov reakcie po podaní injekcie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

**Časté:** môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- začervenanie, svrbenie, modrina, opuch, bolesť alebo svrbivá vyrážka v mieste podania injekcie

**Menej časté:** môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- závrat
- opuch lymfatických uzlín v blízkosti miesta podania injekcie

**Ďalšie hlásené vedľajšie účinky** (častotť výskytu neznáma):

- mdloby, ktoré môžu sprevádzať svalové kŕče alebo záškľby

## Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Ronapreve

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na označení injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Ronapreve budú uchovávať zdravotnícki pracovníci v nemocnici alebo na klinike pri dodržaní nasledovných podmienok:

- **Pred použitím** sa majú neotvorené injekčné liekovky s koncentrovaným roztokom Ronapreve uchovávať v chladničke až do dňa, keď bude potrebný. Pred riedením nechajte koncentrovaný roztok dosiahnuť izbovú teplotu.
- **Po zriedení** sa má Ronapreve použiť ihneď. V prípade potreby sa vak so zriedeným roztokom môže uchovávať pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 72 hodín a pri izbovej teplote do 25 °C najviac 20 hodín. Ak sa infúzny roztok uchováva v chladničke, pred podaním ho počas približne 30 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.
- Pripravené injekčné striekačky sa majú použiť ihneď. V prípade potreby uchovávajú pripravené injekčné striekačky pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 72 hodín a pri izbovej teplote do 25 °C najviac 24 hodín. Ak sa injekčné striekačky uchovávajú v chladničke, pred podaním lieku ich počas približne 10 – 15 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

Nepoužite tento liek, ak spozorujete, že obsahuje tuhé častice alebo že má zmenenú farbu.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Ronapreve obsahuje

- Liečivá sú kazirivimab a imdevimab. Každá 6 ml injekčná liekovka na jednorazové použitie obsahuje 300 mg kazirivimabu alebo 300 mg imdevimabu.
- Ďalšie zložky sú L-histidín; L-histidínium-chlorid, monohydrát; polysorbát 80; sacharóza a voda na injekcie.

### Ako vyzerá Ronapreve a obsah balenia

Ronapreve je injekčný/infúzny roztok. Je to číry až mierne opalescencný a bezfarebný až svetložltý roztok a dodáva sa v škatuľkách, ktoré obsahujú 2 injekčné liekovky v jednom balení, jedna injekčná liekovka pre každé liečivo.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

## **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

(See Ireland)

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

### **Portugal**

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

### **Hrvatska**

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

### **România**

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

### **Ireland**

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

### **Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

**Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov.** Oboznámte sa, prosím, so súhrnom charakteristických vlastností lieku pre ďalšie informácie.

### **Pokyny pre zdravotníckych pracovníkov**

#### **Ronapreve 300 mg + 300 mg injekčný/infúzny roztok**

**Kazirivimab a imdevimab sa musia podávať spolu intravenóznou infúziou (po zriedení) alebo po sebe subkutánnymi injekciami**

**Kazirivimab:**

Každá injekčná liekovka na jednorazové použitie obsahuje 300 mg kazirivimabu v 2,5 ml (120 mg/ml) vo forme číreho až mierne opalescencného a bezfarebného až svetložltého roztoku.

**Imdevimab:**

Každá injekčná liekovka na jednorazové použitie obsahuje 300 mg imdevimabu v 2,5 ml (120 mg/ml) vo forme číreho až mierne opalescencného a bezfarebného až svetložltého roztoku.

#### **Súhrn týkajúci sa liečby a prevencie**

Ronapreve je indikovaný na:

- liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom a ktorí majú zvýšené riziko závažného priebehu ochorenia COVID-19.
- prevenciu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg.

Odporúčaná dávka je:

- 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu, alebo
- 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu

#### **Príprava na podanie intravenóznou infúziou**

Koncentrovaný roztok lieku Ronapreve sa musí zriediť injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom dextrózy (glukózy) za aseptických podmienok. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

1. Vyberte injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom z chladničky, kde sa uchováva, a pred prípravou ich nechajte počas približne 20 minút dosiahnuť izbovú teplotu. Nevystavujte ich priamemu teplu. Injekčnými liekovkami netraste.
2. Injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom pred použitím zrakom skontrolujte, či roztoky neobsahujú tuhé častice alebo nemajú zmenenú farbu. Ak spozorujete tuhé častice alebo zmenu farby, injekčnú liekovku musíte zlikvidovať a nahradiť ju novou injekčnou liekovkou.
  - Roztok v každej injekčnej liekovke má byť číry až mierne opalescencný, bezfarebný až svetložltý.
3. Zaoštarajte si naplnený infúzny vak [vyrobený z polyvinylchloridu (PVC) alebo polyolefinu (PO)], ktorý obsahuje buď 50 ml, 100 ml, 150 ml, alebo 250 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného alebo 5 % injekčného roztoku dextrózy (glukózy).
4. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky a injekčnej ihly odoberte potrebný objem kazirivimabu a imdevimabu z príslušných injekčných liekoviek a vstreknite ho do naplneného infúzneho vaku obsahujúceho 0,9 % injekčný roztok chloridu sodného alebo 5 % injekčný roztok dextrózy (glukózy) (pozri tabuľku 1).
5. Obsah infúzneho vaku jemne premiešajte tak, že ho prevrátite. Netraste ním.

6. Tento liek neobsahuje žiadne konzervačné látky, a preto sa má zriedený infúzny roztok podať okamžite.
- Ak okamžité podanie nie je možné, uchovávajte zriedený infúzny roztok kazirivimabu a imdevimabu pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 72 hodín a pri izbovej teplote do 25 °C najviac 20 hodín. Ak sa infúzny roztok uchováva v chladničke, pred podaním ho počas približne 30 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

**Tabuľka 1: Pokyny na odporúčané riedenie lieku Ronapreve (kazirivimab a imdevimab) na intravenóznou infúziou**

Indikácia	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek a vstreknúť do jedného naplneného infúzneho vaku obsahujúceho 50 – 250 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného alebo 5 % roztok dextrózy (glukózy) pre súbežné podanie
Liečba, postexpozícia profylaxia (jednorazová dávka), preexpozícia profylaxia (úvodná dávka)	600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	2,5 ml z dvoch injekčných liekoviek na jednorazové použitie, obe obsahujú 300 mg kazirivimabu 2,5 ml z dvoch injekčných liekoviek na jednorazové použitie, obe obsahujú 300 mg imdevimabu
Preexpozícia profylaxia (opakovaná dávka)	300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jednej injekčnej liekovky na jednorazové použitie, ktorá obsahuje 300 mg kazirivimabu 2,5 ml z jednej injekčnej liekovky na jednorazové použitie, ktorá obsahuje 300 mg imdevimabu

### Podávanie intravenóznou infúziou

Infúzny roztok lieku Ronapreve má podávať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník za použitia aseptickej techniky.

- Nachystajte si odporúčané pomôcky potrebné pre infúziu:
  - infúznou súpravu vyrobenú z polyvinylchloridu (PVC), PVC potiahnutého polyetylénom (PE) alebo z polyuretánu (PU),
  - zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 µm až 5 µm polyétersulfónový, polysulfónový alebo polyamidový filter na intravenózne podávanie.
- Pripojte infúznou súpravu k infúznemu vaku.
- Predplňte („prime“) infúznou súpravou.
- Podajte celý infúzny roztok vo vaku pumpou alebo pôsobením gravitácie cez intravenóznou hadičku, ktorá obsahuje sterilný zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 µm až 5 µm polyétersulfónový, polysulfónový alebo polyamidový filter na intravenózne podávanie.
- Infúzia sa má podávať počas 20 – 30 minút. Ak u pacienta vzniknú akékoľvek prejavy reakcií súvisiacich s infúziou alebo iné nežiaduce reakcie, rýchlosť podávania infúzie sa môže spomaliť, podávanie infúzie sa môže prerušiť alebo ukončiť.
- Pripravený infúzny roztok sa nemá podávať súbežne so žiadnym iným liekom. Kompatibilita infúzneho roztoku kazirivimabu a imdevimabu s intravenóznymi roztokmi a liekmi inými než 0,9 % injekčný roztok chloridu sodného alebo 5 % injekčný roztok dextrózy (glukózy) nie je známa.
- Po skončení podávania infúzie prepláchnite infúznou súpravu 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % injekčným roztokom dextrózy (glukózy), aby sa zaistilo podanie potrebnej dávky.

## **Príprava na subkutánne injekcie**

Vyberte injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom z chladničky, kde sa uchovávajú, a pred prípravou ich nechajte počas približne 20 minút dosiahnuť izbovú teplotu. Nevystavujte ich priamemu teplu. Injekčnými liekovkami netraste.

Injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom pred použitím zrakom skontrolujte, či roztoky neobsahujú tuhé častice alebo nemajú zmenenú farbu. Ak spozorujete tuhé častice alebo zmenu farby, injekčnú liekovku musíte zlikvidovať a nahradiť ju novou injekčnou liekovkou. Roztok v každej injekčnej liekovke má byť číry až mierne opalescenný, bezfarebný až svetložltý.

1. Ronapreve sa má pripraviť pomocou vhodného počtu injekčných striekačiek (pozri tabuľku 2). Zaoštarajte si 3 ml alebo 5 ml polypropylénové injekčné striekačky s hrotom typu luer a prenosové ihly veľkosti 21G.
2. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky a injekčnej ihly odoberte potrebný objem kazirivimabu a imdevimabu z príslušných injekčných liekoviek do každej injekčnej striekačky (pozri tabuľku 2); potrebné sú 4 injekčné striekačky na prípravu celkovej kombinovanej 1 200 mg dávky a 2 injekčné striekačky na prípravu celkovej kombinovanej 600 mg dávky. Všetok zvyšný liek uchovávajte podľa pokynov.
3. Vymeňte prenosovú ihlu s veľkosťou 21G za ihlu s veľkosťou 25G alebo 27G vhodnú na subkutánnu injekciu.
4. Tento liek neobsahuje žiadne konzervačné látky, a preto sa majú pripravené injekčné striekačky použiť okamžite. Ak okamžité podanie nie je možné, uchovávajte pripravené injekčné striekačky s kazirivimabom a imdevimabom pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 72 hodín a pri izbovej teplote do 25 °C najviac 24 hodín. Ak sa injekčné striekačky uchovávajú v chladničke, pred podaním lieku ich počas približne 10 – 15 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

**Tabuľka 2: Príprava lieku Ronapreve (kazirivimab a imdevimab) na subkutánne injekcie**

<b>Indikácia</b>	<b>Dávka lieku Ronapreve</b>	<b>Celkový objem na 1 dávku</b>	<b>Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek na prípravu 4 injekčných striekačiek</b>
Liečba, postexpozičná profylaxia (jednorazová dávka), preexpozičná profylaxia (úvodná dávka)	600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	2,5 ml z dvoch injekčných liekoviek na jednorazové použitie, obe obsahujú 300 mg kazirivimabu 2,5 ml z dvoch injekčných liekoviek na jednorazové použitie, obe obsahujú 300 mg imdevimabu
Preexpozičná profylaxia (opakovaná dávka)	300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jednej injekčnej liekovky na jednorazové použitie, ktorá obsahuje 300 mg kazirivimabu 2,5 ml z jednej injekčnej liekovky na jednorazové použitie, ktorá obsahuje 300 mg imdevimabu

## **Podávanie subkutánnymi injekciami**

- Na podanie dávky 1 200 mg lieku Ronapreve (600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu) si nachystajte 4 injekčné striekačky (pozri tabuľku 2) a pripravte sa na podanie subkutánných injekcií.
- Na podanie dávky 600 mg lieku Ronapreve (300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu) si nachystajte 2 injekčné striekačky (pozri tabuľku 2) a pripravte sa na podanie subkutánných injekcií.



- Z dôvodu objemu sa subkutánne injekcie kazirivimabu a imdevimabu majú podať po sebe do odlišných miest tela (do hornej časti stehien, vonkajšej strany hornej časti ramien alebo do brucha, pričom je potrebné vyhnúť sa podaniu do 5 cm v okolí oblasti pupka a oblasti pásu).

### **Sledujte a hláste vedľajšie účinky**

- Sledujte u pacienta výskyt vedľajších účinkov počas podávania a po podaní infúzie alebo injekcie v súlade s aktuálnymi medicínskymi postupmi. Ak u pacienta vzniknú akékoľvek prejavy reakcií súvisiacich s infúziou alebo iné nežiaduce udalosti, rýchlosť podávania infúzie sa môže spomaliť alebo sa jej podávanie môže prerušiť. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky klinicky významnej reakcie z precitlivenosti alebo anafylaxie, ihneď ukončíte podávanie lieku a začnete vhodnú liečbu a/alebo podpornú starostlivosť.
- Hláste vedľajšie účinky na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

### **Uchovávanie**

- **Pred použitím** uchovávajte injekčné liekovky s kazirivimabom a imdevimabom v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C, až kým nebudú potrebné. Nepoužívajte ich po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčných liekovkách/škatuľkách po písmenách EXP.
- Koncentrát kazirivimabu a koncentrát imdevimabu je číry až mierne opalescenný a bezfarebný až svetložltý roztok.
- **Pred riedením** nechajte injekčné liekovky s kazirivimabom a imdevimabom zohriať na izbovú teplotu (do 25 °C).
- **Po prvom prepíchnutí 6 ml injekčnej liekovky** sa má liek použiť ihneď a všetok zvyšný liek sa má zlikvidovať.
- **Po zriedení** sa má Ronapreve podať ihneď. V prípade potreby sa vak so zriedeným roztokom môže uchovávať najviac 20 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C) a najviac 72 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávanie pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

## Písomná informácia pre používateľa

### Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekčný/infúzny roztok kazirivimab a imdevimab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Ronapreve a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Ronapreve
3. Ako vám bude Ronapreve podaný
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ronapreve
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Ronapreve a na čo sa používa**

##### **Čo je Ronapreve**

Ronapreve pozostáva z liečiv „kazirivimab“ a „imdevimab“. Kazirivimab a imdevimab sú typom bielkovín nazývaných „monoklonálne protilátky“.

##### **Na čo sa Ronapreve používa**

Ronapreve sa používa na liečbu dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg s ochorením COVID-19, ktorí:

- nepotrebujú kyslík na liečbu ochorenia COVID-19 a
- majú zvýšené riziko závažného priebehu ochorenia, na základe vyšetrenia vykonaného lekárom.

Ronapreve sa používa na prevenciu (zabránenie vzniku) ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg.

##### **Ako Ronapreve účinkuje**

Ronapreve sa naviaže na bielkovinu na povrchu koronavírusu nazývanú „spike proteín“ (bielkovinový výbežok). To zabráni, aby vírus vstúpil do buniek a aby sa rozšíril medzi bunkami.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Ronapreve

### Ronapreve vám nesmie byť podaný

- ak ste alergický na kazirivimab, imdevimab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak sa vás to týka, čo najskôr sa porozprávajte so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

### Upozornenia a opatrenia

- Tento liek môže spôsobiť alergické reakcie alebo reakcie po infúzii alebo injekcii. Prejavy týchto reakcií sú uvedené v časti 4. Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto prejavov alebo príznakov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

### Deti a dospelí

Tento liek sa nemá podať deťom mladším ako 12 rokov alebo dospelým s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg.

### Iné lieky a Ronapreve

**Predtým** ako dostanete Ronapreve, informujte lekára alebo zdravotnú sestru, ktorí sa vám ho chystajú podať, o akýchkoľvek ďalších liekoch, ktoré teraz užívate alebo ktoré ste v poslednom čase užívali.

**Potom** ako dostanete Ronapreve:

- povedzte lekárovi, zdravotnej sestře alebo lekárnikovi, že ste dostali tento liek na liečbu alebo prevenciu ochorenia COVID-19,
- povedzte lekárovi, zdravotnej sestře alebo lekárnikovi, že ste dostali tento liek, ak sa vám chystajú podať očkovaciu látku proti ochoreniu COVID-19.

### Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že ste tehotná, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře.

- Dôvodom je, že nie je k dispozícii dostatok informácií, aby bolo isté, že použitie tohto lieku v období tehotenstva je bezpečné.
- Tento liek bude podaný, iba ak možné prínosy liečby prevyšujú možné riziká pre matku a nenarodené dieťa.

Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře.

- Dôvodom je, že doteraz nie je známe, či tento liek prechádza do ľudského materského mlieka – alebo aké účinky môže mať na dieťa alebo tvorbu mlieka.
- Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či máte pokračovať v dojčení alebo začať liečbu týmto liekom.

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že tento liek má nejaký vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá.

## 3. Ako vám bude Ronapreve podaný

### Aké množstvo lieku sa podáva?

Odporúčaná dávka na liečbu a prevenciu ochorenia COVID-19 u dospelých a u dospelých vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg je 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu.

Odporúčaná dávka na pokračujúcu prevenciu ochorenia COVID-19 u dospelých a u dospelievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg je 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu ako úvodná dávka a následné dávky sú 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu raz za štyri týždne.

#### **Ako sa tento liek podáva?**

Kazirivimab a imdevimab sa môžu podať spolu vo forme jednorazovej infúzie (po kvapkách) do žily počas 20 až 30 minút alebo vo forme injekcií, ktoré sa podajú ihneď jedna za druhou pod kožu do odlišných miest tela, ak by infúzia oddialila liečbu. Váš lekár alebo zdravotná sestra rozhodnú, ako dlho budete sledovaný po podaní tohto lieku. Je to potrebné pre prípad, že by sa u vás vyskytli akékoľvek vedľajšie účinky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené v súvislosti s liekom Ronapreve.

##### **Reakcie po infúzii**

Ak sa u vás počas podávania infúzie alebo po jej podaní vyskytne ktorýkoľvek z týchto prejavov alergickej reakcie alebo reakcie uvedené nižšie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Možno bude potrebné spomaliť, prerušiť alebo ukončiť podávanie infúzie a možno budete potrebovať ďalšie lieky na liečbu príznakov. Prejavy alebo príznaky alergickej reakcie alebo reakcií súvisiacich s infúziou môžu zahŕňať:

**Menej časté:** môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- nevoľnosť (nauzea)
- zimnica
- závrat
- vyrážka

**Zriedkavé:** môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- závažná alergická reakcia (anafylaxia)
- svrbivá vyrážka
- návaly tepla

**Ďalšie hlásené vedľajšie účinky** (častotť výskytu neznáma):

- mdloby, ktoré môžu sprevádzať svalové kŕče alebo záškľby

##### **Reakcie po subkutánnej (podkožnej) injekcii**

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto prejavov reakcie po podaní injekcie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

**Časté:** môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- začervenanie, svrbenie, modrina, opuch, bolesť alebo svrbivá vyrážka v mieste podania injekcie

**Menej časté:** môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- závrat
- opuch lymfatických uzlín v blízkosti miesta podania injekcie

**Ďalšie hlásené vedľajšie účinky** (častotť výskytu neznáma):

- mdloby, ktoré môžu sprevádzať svalové kŕče alebo záškľby

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Ronapreve

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na označení injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Ronapreve budú uchovávať zdravotnícki pracovníci v nemocnici alebo na klinike pri dodržaní nasledovných podmienok:

- **Pred použitím** sa majú neotvorené injekčné liekovky s koncentrovaným roztokom Ronapreve uchovávať v chladničke až do dňa, keď bude potrebný. Pred riedením nechajte koncentrovaný roztok dosiahnuť izbovú teplotu.
- **Po zriedení** sa má Ronapreve použiť ihneď. V prípade potreby sa vak so zriedeným roztokom môže uchovávať pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 72 hodín a pri izbovej teplote do 25 °C najviac 20 hodín. Ak sa infúzny roztok uchováva v chladničke, pred podaním ho počas približne 30 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.
- Pripravené injekčné striekačky sa majú použiť ihneď. V prípade potreby uchovávajte pripravené injekčné striekačky pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 72 hodín a pri izbovej teplote do 25 °C najviac 24 hodín. Ak sa injekčné striekačky uchovávajú v chladničke, pred podaním lieku ich počas približne 10 – 15 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

Nepoužite tento liek, ak spozorujete, že obsahuje tuhé častice alebo že má zmenenú farbu.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Ronapreve obsahuje

- Liečivá sú kazirivimab a imdevimab. Každá 20 ml viacdávková injekčná liekovka obsahuje 1 332 mg kazirivimabu alebo 1 3320 mg imdevimabu.
- Ďalšie zložky sú L-histidín; L-histidínium-chlorid, monohydrát; polysorbát 80; sacharóza a voda na injekcie.

### Ako vyzerá Ronapreve a obsah balenia

Ronapreve je injekčný/infúzny roztok. Je to číry až mierne opalescenčný a bezfarebný až svetložltý roztok a dodáva sa v škatuľkách, ktoré obsahujú 2 injekčné liekovky v jednom balení, jedna injekčná liekovka pre každé liečivo.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

## **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

(See Ireland)

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

### **Portugal**

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

### **Hrvatska**

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

### **România**

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

### **Ireland**

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

### **Slovenija**

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

**Ísland**

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

**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

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

**Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov.** Oboznámte sa, prosím, so súhrnom charakteristických vlastností lieku pre ďalšie informácie.

### **Pokyny pre zdravotníckych pracovníkov**

#### **Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekčný/infúzny roztok**

**Kazirivimab a imdevimab sa musia podávať spolu intravenóznou infúziou (po zriedení) alebo po sebe subkutánnymi injekciami**

**Kazirivimab:**

Každá viacdávková injekčná liekovka obsahuje 1 332 mg kazirivimabu v 11,1 ml (120 mg/ml) vo forme číreho až mierne opalescenčného a bezfarebného až svetložltého roztoku.

**Imdevimab:**

Každá viacdávková injekčná liekovka obsahuje 1 332 mg imdevimabu v 11,1 ml (120 mg/ml) vo forme číreho až mierne opalescenčného a bezfarebného až svetložltého roztoku.

#### **Súhrn týkajúci sa liečby a prevencie**

Ronapreve je indikovaný na:

- liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom a ktorí majú zvýšené riziko závažného priebehu ochorenia COVID-19.
- prevenciu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg.

Odporúčaná dávka je:

- 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu, alebo
- 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu

#### **Príprava na podanie intravenóznou infúziou**

Koncentrovaný roztok lieku Ronapreve sa musí zriediť injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % injekčným roztokom dextrózy (glukózy) za aseptických podmienok. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

1. Vyberte injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom z chladničky, kde sa uchováva, a pred prípravou ich nechajte počas približne 20 minút dosiahnuť izbovú teplotu. Nevystavujte ich priamemu teplu. Injekčnými liekovkami netraste.
2. Injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom pred použitím zrakom skontrolujte, či roztoky neobsahujú tuhé častice alebo nemajú zmenenú farbu. Ak spozorujete tuhé častice alebo zmenu farby, injekčnú liekovku musíte zlikvidovať a nahradiť ju novou injekčnou liekovkou.
  - Roztok v každej injekčnej liekovke má byť číry až mierne opalescenčný, bezfarebný až svetložltý.
3. Zaoštarajte si naplnený infúzny vak [vyrobený z polyvinylchloridu (PVC) alebo polyolefinu (PO)], ktorý obsahuje buď 50 ml, 100 ml, 150 ml, alebo 250 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného alebo 5 % injekčného roztoku dextrózy (glukózy).
4. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky a injekčnej ihly odoberte potrebný objem kazirivimabu a imdevimabu z príslušných injekčných liekoviek a vstreknite ho do naplneného infúzneho vaku obsahujúceho 0,9 % injekčný roztok chloridu sodného alebo 5 % injekčný roztok dextrózy (glukózy) (pozri tabuľku 1).
5. Obsah infúzneho vaku jemne premiešajte tak, že ho prevrátite. Netraste ním.



6. Tento liek neobsahuje žiadne konzervačné látky, a preto sa má zriedený infúzny roztok podať okamžite.
- Ak okamžité podanie nie je možné, uchovávajte zriedený infúzny roztok kazirivimabu a imdevimabu pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 72 hodín a pri izbovej teplote do 25 °C najviac 20 hodín. Ak sa infúzny roztok uchováva v chladničke, pred podaním ho počas približne 30 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

**Tabuľka 1: Pokyny na odporúčané riedenie lieku Ronapreve (kazirivimab a imdevimab) na intravenóznou infúziou**

Indikácia	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek a vstreknúť do jedného naplneného infúzneho vaku obsahujúceho 50 – 250 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného alebo 5 % roztok dextrózy (glukózy) pre súbežné podanie
Liečba, postexpozičná profylaxia (jednorazová dávka), preexpozičná profylaxia (úvodná dávka)	600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu 5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg imdevimabu
Preexpozičná profylaxia (opakovaná dávka)	300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu 2,5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg imdevimabu

### Podávanie intravenóznou infúziou

Infúzny roztok lieku Ronapreve má podávať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník za použitia aseptickkej techniky.

- Nachystajte si odporúčané pomôcky potrebné pre infúziu:
  - infúznou súpravu vyrobenú z polyvinylchloridu (PVC), PVC potiahnutého polyetylénom (PE) alebo z polyuretánu (PU),
  - zabudovaný (in-line) alebo prídavný (add-on) 0,2 µm až 5 µm polyétersulfónový, polysulfónový alebo polyamidový filter na intravenózne podávanie.
- Pripojte infúznou súpravu k infúznemu vaku.
- Predplňte („prime“) infúznou súpravu.
- Podajte celý infúzny roztok vo vaku pumpou alebo pôsobením gravitácie cez intravenóznou hadičku, ktorá obsahuje sterilný zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 µm až 5 µm polyétersulfónový, polysulfónový alebo polyamidový filter na intravenózne podávanie.
- Infúzia sa má podávať počas 20 – 30 minút. Ak u pacienta vzniknú akékoľvek prejavy reakcií súvisiacich s infúziou alebo iné nežiaduce reakcie, rýchlosť podávania infúzie sa môže spomaliť, podávanie infúzie sa môže prerušiť alebo ukončiť.
- Pripravený infúzny roztok sa nemá podávať súbežne so žiadnym iným liekom. Kompatibilita infúzneho roztoku kazirivimabu a imdevimabu s intravenóznymi roztokmi a liekmi inými než 0,9 % injekčný roztok chloridu sodného alebo 5 % injekčný roztok dextrózy (glukózy) nie je známa.
- Po skončení podávania infúzie prepláchnite infúznou súpravu 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % injekčným roztokom dextrózy (glukózy), aby sa zaistilo podanie potrebnej dávky.

## **Príprava na subkutánne injekcie**

Vyberte injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom z chladničky, kde sa uchovávajú, a pred prípravou ich nechajte počas približne 20 minút dosiahnuť izbovú teplotu. Nevystavujte ich priamemu teplu. Injekčnými liekovkami netraste.

Injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom pred použitím zrakom skontrolujte, či roztoky neobsahujú tuhé častice alebo nemajú zmenenú farbu. Ak spozorujete tuhé častice alebo zmenu farby, injekčnú liekovku musíte zlikvidovať a nahradiť ju novou injekčnou liekovkou. Roztok v každej injekčnej liekovke má byť číry až mierne opalescenný, bezfarebný až svetložltý.

1. Ronapreve sa má pripraviť pomocou vhodného počtu injekčných striekačiek (pozri tabuľku 2). Zaoštarajte si 3 ml alebo 5 ml polypropylénové injekčné striekačky s hrotom typu luer a prenosové ihly veľkosti 21G.
2. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky a injekčnej ihly odoberte potrebný objem kazirivimabu a imdevimabu z príslušných injekčných liekoviek do každej injekčnej striekačky (pozri tabuľku 2); potrebné sú 4 injekčné striekačky na prípravu celkovej kombinovanej 1 200 mg dávky a 2 injekčné striekačky na prípravu celkovej kombinovanej 600 mg dávky. Všetok zvyšný liek uchovávajte podľa pokynov.
3. Vymeňte prenosovú ihlu s veľkosťou 21G za ihlu s veľkosťou 25G alebo 27G vhodnú na subkutánnu injekciu.
4. Tento liek neobsahuje žiadne konzervačné látky, a preto sa majú pripravené injekčné striekačky použiť okamžite. Ak okamžité podanie nie je možné, uchovávajte pripravené injekčné striekačky s kazirivimabom a imdevimabom pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 72 hodín a pri izbovej teplote do 25 °C najviac 24 hodín. Ak sa injekčné striekačky uchovávajú v chladničke, pred podaním lieku ich počas približne 10 – 15 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

**Tabuľka 2: Príprava lieku Ronapreve (kazirivimab a imdevimab) na subkutánne injekcie**

<b>Indikácia</b>	<b>Dávka lieku Ronapreve</b>	<b>Celkový objem na 1 dávku</b>	<b>Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek na prípravu 4 injekčných striekačiek</b>
Liečba, postexpozičná profylaxia (jednorazová dávka), preexpozičná profylaxia (úvodná dávka)	600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	2,5 ml (2x) z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu 2,5 ml (2x) z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg imdevimabu
Preexpozičná profylaxia (opakovaná dávka)	300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu 2,5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg imdevimabu

## **Podávanie subkutánnymi injekciami**

- Na podanie dávky 1 200 mg lieku Ronapreve (600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu) si nachystajte 4 injekčné striekačky (pozri tabuľku 2) a pripravte sa na podanie subkutánných injekcií.
- Na podanie dávky 600 mg lieku Ronapreve (300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu) si nachystajte 2 injekčné striekačky (pozri tabuľku 2) a pripravte sa na podanie subkutánných injekcií.

- Z dôvodu objemu sa subkutánne injekcie kazirivimabu a imdevimabu majú podať po sebe do odlišných miest tela (do hornej časti stehien, vonkajšej strany hornej časti ramien alebo do brucha, pričom je potrebné vyhnúť sa podaniu do 5 cm v okolí oblasti pupka a oblasti pásu).

### Sledujte a hláste vedľajšie účinky

- Sledujte u pacienta výskyt vedľajších účinkov počas podávania a po podaní infúzie alebo injekcie v súlade s aktuálnymi medicínskymi postupmi. Ak u pacienta vzniknú akékoľvek prejavy reakcií súvisiacich s infúziou alebo iné nežiaduce udalosti, rýchlosť podávania infúzie sa môže spomaliť alebo sa jej podávanie môže prerušiť. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky klinicky významnej reakcie z precitlivenosti alebo anafylaxie, ihneď ukončíte podávanie lieku a začnete vhodnú liečbu a/alebo podpornú starostlivosť.
- Hláste vedľajšie účinky na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

### Uchovávanie

- **Pred použitím** uchovávajte injekčné liekovky s kazirivimabom a imdevimabom v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C, až kým nebudú potrebné. Nepoužívajte ich po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčných liekovkách/škatuľkách po písmenách EXP.
- Koncentrát kazirivimabu a koncentrát imdevimabu je číry až mierne opalescenný a bezfarebný až svetložltý roztok.
- **Pred riedením** nechajte injekčné liekovky s kazirivimabom a imdevimabom zohriať na izbovú teplotu (do 25 °C).
- **Po prvom prepichnutí 20 ml injekčnej liekovky**, ak sa nepoužije ihneď, sa môže liek v injekčnej liekovke uchovávať 16 hodín pri izbovej teplote do 25 °C alebo 48 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C). Zodpovednosť za uchovávanie lieku po uplynutí uvedenej doby alebo v iných podmienkach nesie používateľ.
- **Po zriedení** sa má Ronapreve podať ihneď. V prípade potreby sa vak so zriedeným roztokom môže uchovávať najviac 20 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C) a najviac 72 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.