

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ronapreve 300 mg + 300 mg süste-/infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ühes pakendis on 300 mg ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaalid

Üks kasirivimabi viaal sisaldab 300 mg kasirivimabi 2,5 ml-s (120 mg/ml).

Üks imdevimabi viaal sisaldab 300 mg imdevimabi 2,5 ml-s (120 mg/ml).

Kasirivimab ja imdevimab on kaks IgG1 rekombinantset inimese monoklonaalset antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakkudes.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks kasirivimabi viaal sisaldab 2,5 mg polüsorbaat 80.

Üks imdevimabi viaal sisaldab 2,5 mg polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus.

Selge kuni kergelt pärlendav ja värvitu kuni kahvatukollane lahus, mille pH on 6,0 ning osmolaalsus kasirivimabi puhul vahemikus 279...418 mmol/kg ja imdevimabi puhul 283...425 mmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ronapreve on näidustatud:

- COVID-19 raviks täiskasvanutele, noorukitele ja lastele alates 2 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 10 kg, kes ei vaja lisahapnikku ning kellel on suurenenud risk raske COVID-19 tekkeks.
- COVID-19 raviks täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes saavad lisahapnikku ja kellel on negatiivne SARS-CoV-2 antikehade testi tulemus.
- COVID-19 ennetamiseks täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 40 kg.

Ronaprevet tuleb kasutada ametlike soovitude kohaselt, kui need on olemas, tuginedes teabele kasirivimabi ja imdevimabi toime kohta praegu ringlevatele viiruse tüvedele (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamine peab aset leidma tingimustes, kus on võimalik ravida raskeid ülitundlikkusreaktsioone, näiteks anafülaksiat. Pärast manustamist tuleb patsiente jälgida vastavalt kohalikule ravipraktikale.

Annustamine

Ronaprevet võib manustada intravenoosselt või subkutaanselt sõltuvalt patsiendi vanusest ja kehakaalust ning kasutamise näidustusest (st COVID-19 ravi või profülaktika).

COVID-19 ravi täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 10 kg, kes ei vaja lisahapnikku

Annustamissoovitused on toodud tabelis 1. Nendel patsientidel tuleb ravi kasirivimabi ja imdevimabiga alustada 7 päeva jooksul pärast COVID-19 sümptomite teket.

Tabel 1. Kasirivimabi ja imdevimabi annustamissoovitused raviks täiskasvanutele, noorukitele ning 2-aastastele ja vanematele lastele, kes ei vaja lisahapnikku

Patsiendi kehakaal	Antikehade annus	Eeltäidetud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonikoti suurus	Kogus, mis tuleb vastavatest viaalidest välja tõmmata ja enne manustamist lahjendada (vt lõik 6.6)	Ühekordse annuse kogumaht	Intravenoosse infusiooni kestus
10 kg kuni vähem kui 20 kg	155 mg kasirivimabi 155 mg imdevimabi	50 ml, 100 ml, 150 ml	1,3 ml ühest kasirivimabi 300 mg viaalist 1,3 ml ühest imdevimabi 300 mg viaalist	2,6 ml	2 tundi
20 kg kuni vähem kui 40 kg	270 mg kasirivimabi 270 mg imdevimabi	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	Kokku 2,3 ml kasirivimabi 300 mg ühekordselt kasutatavatest viaalidest Kokku 2,3 ml imdevimabi 300 mg ühekordselt kasutatavatest viaalidest	4,6 ml	2 tundi
Vähemalt 40 kg	600 mg kasirivimabi 600 mg imdevimabi	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,5 ml kahest kasirivimabi 300 mg viaalist 2,5 ml kahest imdevimabi 300 mg viaalist	10 ml	20 või 30 minutit sõltuvalt infusiooni mahust, vt lõik 6.6

Lastele vanuses 2...11 aastat ja kõikidele alla 40 kg kaaluvatele patsientidele manustada kasirivimabi ja imdevimabi koos, ühekordse intravenoosse infusioonina ainult infusioonipumba abil või tilkinfusioonina (vt tabel 1).

Täiskasvanutele ja noorukitele (vanuses 12 aastat ja vanemad ning kehakaaluga vähemalt 40 kg) manustada kasirivimabi ja imdevimabi ühekordse intravenoosse infusioonina või subkutaansete süstetena (vt tabelid 1 ja 4). Vt lõik 4.4.

COVID-19 ravi täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes vajavad lisahapnikku
Soovitav annus on 4000 mg kasirivimabi ja 4000 mg imdevimabi, manustatuna ühe intravenoosse infusioonina (vt tabel 2 Ronapreve ravimi omaduste kokkuvõttes).

Tabel 2. Kasirivimabi ja imdevimabi annustamissoovitused raviks täiskasvanutele ja noorukitele (kehakaaluga vähemalt 40 kg), kes vajavad lisahapnikku

Näidustus	Antikehade annus	Eeltäidetud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonikoti suurus	Kogus, mis tuleb vastavatest viaalidest välja tõmmata ja enne manustamist lahjendada (vt lõik 6.6)	Ühe annuse kogumaht	Intravenoosse infusiooni kestus
Ravi (patsiendid, kes saavad lisahapnikku)	4000 mg kasirivimabi ja 4000 mg imdevimabi	250 ml*	Kokku 33,3 ml kasirivimabi 300 mg ühekordselt kasutatavatest viaalidest Kokku 33,3 ml imdevimabi 300 mg ühekordselt kasutatavatest viaalidest Vt ka Ronapreve 1332 mg + 1332 mg süste-/infusioonilahuse ravimi omaduste kokkuvõte	66,6 ml	1 tund

* Enne kasirivimabi ja imdevimabi lisamist tuleb infusioonikotist välja tõmmata ja hävitada 66,6 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahust.

COVID-19 profülaktika täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 12 aastat ja vanemad kehakaaluga vähemalt 40 kg

Kokkupuutejärgne profülaktika

Soovitav annus on 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi, manustatuna ühe intravenoosse infusioonina või subkutaansete süstetena (vt tabelid 3 ja 4). Kasirivimabi ja imdevimabi tuleb manustada niipea kui võimalik pärast kokkupuudet COVID-19 haigusjuhuga.

Kokkupuute-eelne profülaktika

Algannus on 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi, manustatuna ühe intravenoosse infusioonina või subkutaansete süstetena (vt tabelid 3 ja 4). Järgneva 300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi annuseid, mis manustatakse ühe intravenoosse infusioonina või subkutaansete süstetena, võib manustada iga 4 nädala järel kuni profülaktika vajaduse lõpuni. Puuduvad andmed üle 24 nädala kestva korduva annustamise (6 annust) kohta.

Tabel 3. Kasirivimabi ja imdevimabi annustamissoovitused profülaktikaks täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga vähemalt 40 kg

Näidustus	Antikehade annus	Eeltäidetud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonikoti suurus	Kogus, mis tuleb vastavatest viaalidest välja tõmmata ja enne manustamist lahjendada (vt lõik 6.6)	Ühe annuse kogumaht	Intravenoosse infusiooni kestus
Kokkupuutejärgne profülaktika (ühekordne annus)	600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,5 ml kahest kasirivimabi 300 mg viaalist 2,5 ml kahest imdevimabi 300 mg viaalist	10 ml	20 või 30 minutit (sõltuvalt lahjendusmahust, vt lõik 6.6)
Kokkupuute-eelne profülaktika (algannus)					
Kokkupuute-eelne profülaktika (korduvannus)	300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,5 ml ühest kasirivimabi 300 mg viaalist 2,5 ml ühest imdevimabi 300 mg viaalist	5 ml	20 või 30 minutit (sõltuvalt lahjendusmahust, vt lõik 6.6)

Vahelejäänud annus

Kui korduva manustamisega kokkupuute-eelse profülaktika ajal jääb Ronapreve annus manustamata, tuleb see manustada niipea kui võimalik. Seejärel tuleb manustamise ajakava kohandada, et säilitada sobiv intervall annuste vahel.

Patsientide erirühmad

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Andmete puudumise tõttu ei ole tõestatud kasirivimabi ja imdevimabi ohutus ja efektiivsus järgmistes rühmades:

- < 2-aastased lapsed kehakaaluga < 10 kg, kes ei vaja COVID-19 raviks lisahapnikku;
- < 12-aastased lapsed kehakaaluga < 40 kg, kes saavad COVID-19 raviks lisahapnikku;
- COVID-19 profülaktika < 12-aastastel lastel kehakaaluga < 40 kg.

Manustamisviis

Ronapreve on ainult intravenoosseks või subkutaanseks manustamiseks. Iga viaal on mõeldud ühekordseks kasutamiseks.

Intravenoosne infusioon

Ravimpreparaadi ettevalmistamise ja manustamise üksikasjalikud juhised vt lõik 6.6.

Kui patsiendil tekivad mis tahes infusiooniga seotud või muud kõrvaltoimed, võib infusiooni aeglustada, katkestada või lõpetada (vt lõik 4.4).

Subkutaanne süstimine

Ravimpreparaadi ettevalmistamise ja manustamise üksikasjalikud juhised vt lõik 6.6.

Kasirivimabi ja imdevimabi subkutaansed süsted tuleb teha järjestikku erinevatesse kehapiirkondadesse (reie ülaossa, õlavarre väliskülge või kõhupiirkonda, vältides 5 cm ala naba ümber ja taljepiirkonda).

Tabel 4. 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi või 300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi ettevalmistamine subkutaanseks süstimiseks

Näidustus	Ronapreve annus	Ühe annuse kogumaht	Kogus, mis tuleb vastavatest viaalidest välja tõmmata 4 süstla ettevalmistamiseks
Ravi (patsiendid vanuses 12 aastat ja vanemad kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes ei saa lisahapnikku), kokkupuute-järgne profülaktika (üksikannus), kokkupuute-eelne profülaktika (algannus)	600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi	10 ml	2,5 ml kahest kasirivimabi 300 mg ühekordselt kasutatavast viaalist 2,5 ml kahest imdevimabi 300 mg ühekordselt kasutatavast viaalist
Näidustus	Ronapreve annus	Ühe annuse kogumaht	Kogus, mis tuleb vastavatest viaalidest välja tõmmata 2 süstla ettevalmistamiseks
Kokkupuute-eelne profülaktika (korduvannus)	300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi	5 ml	2,5 ml ühest kasirivimabi 300 mg ühekordselt kasutatavast viaalist 2,5 ml ühest imdevimabi 300 mg ühekordselt kasutatavast viaalist

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Resistentsus viirusvastase ravi suhtes

Kasirivimab ja imdevimab töötati välja efektiivse ravina SARS-CoV-2 vastu enne omikrontüvede tekkimist. Kuna neutraliseeriv aktiivsus on *in vitro* vähenenud, ei saa eeldada, et kasirivimab ja

imdevimab pakuvad kaitset sellise viiruse tüvedega infektsiooni vastu, mille ogavalgus esinevad omikrontüvedele iseloomulikud mutatsioonid (vt lõik 5.1).

Ronapreve ravi või profülaktika eesmärgil kasutamise otsuste tegemisel tuleb arvesse võtta teadaolevaid andmeid ringlevate SARS-CoV-2 viiruste omaduste kohta, sealhulgas piirkondlikke või geograafilisi erinevusi ja olemasolevat teavet Ronapreve tundlikkumustrite kohta. Vt lõik 5.1.

Patsiente, kes saavad Ronaprevet profülaktikaks, tuleb informeerida läbimurdeinfektsioonide esinemise võimalusest. Kui ilmnevad COVID-19 nähud või sümptomid (kõige sagedamad sümptomid on palavik, külmavärinad, kurguvalu, köha, väsimus ja maitse- või lõhnatundlikkuse uus kaotus; kõige tõsisemad sümptomid on hingamisraskus või hingeldus, kõne- või liikumisvõime kaotus või segasusseisund ja valu rinnus), tuleb neile isikutele soovitada kohe arsti poole pöörduda.

Subkutaanne manustamine COVID-19 raviks

Kliinilistes uuringutes ei ole hinnatud Ronapreve kliinilist efektiivsust subkutaansel manustamisel COVID-19 raviks (vt lõik 5.1). Kasirivimabi ja imdevimabi esimese 48 tunni farmakokineetika pärast 600 mg kummagi monoklonaalse antikeha subkutaanset manustamist viitab väiksematele kontsentratsioonidele seerumis võrreldes sama annuse intravenoosse manustamisega.

Ei ole teada, kas erinevused esialgses süsteemses ekspositsioonis põhjustavad muutusi kliinilises efektiivsuses. Subkutaanset manustamisteed on soovitatav kasutada ainult juhul, kui intravenoosne manustamine ei ole teostatav ja põhjustaks ravi hilinemist.

Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaksia

Kasirivimabi ja imdevimabi manustamisel on teatatud ülitundlikkusreaktsioonide, kaasa arvatud anafülaksia tekkest (vt lõik 4.8). Kliiniliselt väljendunud ülitundlikkusreaktsiooni või anafülaksia nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb ravimi manustamine otsekohe lõpetada ning alustada sobivate ravimite ja/või toetava raviga.

Pärast intravenooset ja subkutaanset manustamist on täheldatud konvulsiivse süngoobi juhtusid (vt lõik 4.8). Konvulsiivset süngoopi tuleb eristada krampihoogudest ning ravida vastavalt kliinilisele näidustusele.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kasirivimabi ja imdevimabi intravenoosel manustamisel on täheldatud infusiooniga seotud reaktsioone (*infusion related reactions*, IRRid).

Kliinilistes uuringutes täheldatud IRRid olid enamasti möödukad ning neid täheldati tüüpiliselt infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni. Nende reaktsioonide sageli teatatud nähud ja sümptomid olid iiveldus, külmavärinad, pearinglus (või süngoop), lööve, urtikaaria, kihelus, tahhüpnöe ja õhetus. Samas võivad infusiooniga seotud reaktsioonid avalduda ka raskete või eluohtlike reaktsioonidena ning võivad põhjustada muid nähte ja sümptomeid.

IRRi tekkimisel võib infusiooni katkestada, aeglustada või lõpetada.

Polüsorbaat

Ravim sisaldab 2,5 mg polüsorbaat 80 ühes kasirivimabi 300 mg/2,5 ml viaalis ja ühes imdevimabi 300 mg/2,5 ml viaalis, mis vastab 1 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Arvestada tuleb patsiendi teadaolevate allergiatega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vormikohaseid ravimite koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Kasirivimab ja imdevimab on monoklonaalsed antikehad, mis ei eritu neerude kaudu ega metaboliseeru tsütokroom P450 ensüümide vahendusel; seetõttu ei ole tõenäoline koostoimete teke samaaegselt kasutatavate ravimpreparaatidega, mis erituvad neerude kaudu või on tsütokroom P450 ensüümide substraadid, indutseerijad või inhibiitorid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kasirivimabi ja imdevimabi kasutamise kohta rasedatel on olemas piiratud andmed. Kasirivimabi ja imdevimabiga kokku puutunud rasedate andmed kliinilistest uuringutest, registripõhisest kohordist ja turuletulekujärgsest järelvalvest, mis hõlmasid kokku 364 ravimiga kokku puutunud rasedat, ei näita kasirivimabi ja imdevimabi kasutamisega seotud kahjulikke mõjusid rasedusele või areneva loote tervisele. Loomkatseid reproduktsoonitoksilisuse hindamiseks ei ole läbi viidud. On teada, et inimese immunoglobuliin G1 (IgG1) antikehad läbivad platsentat. Ei ole teada, kas kasirivimabi ja imdevimabi võimalik ülekanne annab ravikasu või ohustab arenevat loodet. Ent kuna kasirivimabi ja imdevimabi toime on suunatud otseselt SARS-CoV-2 ogavalgu vastu ning kudede ristreaktiivsuse uuringutes puudus ristreaktiivsus reproduktiiv- või lootekudedega, ei ole oodata negatiivseid toimeid arenevale lootele. Ronaprevet tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu õigustab võimalikku riski emale ja lootele, võttes arvesse kõiki seotud tervisetegureid. Kui naine rasestub selle ravimi saamise ajal, tuleb teda teavitada sellest, et võimalikud riskid lootele on teadmata.

Imetamine

Ei ole teada, kas kasirivimab ja imdevimab erituvad rinnapiima, kuid esimestel päevadel pärast sündi kandub ema IgG teadaolevalt üle rinnapiima. Kuna kasirivimabi ja imdevimabi toime on suunatud otseselt SARS-CoV-2 ogavalgu vastu ning võttes arvesse väikest süsteemset imendumist pärast antikehade suukaudset manustamist, võib kliinilise vajaduse korral kaaluda Ronapreve manustamist imetamise ajal.

Fertiilsus

Fertiilsusuuringuid ei ole läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ronapreve ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes on kasirivimabi ja imdevimabiga ravitud kokku 8796 isikut (6373 on ravimit saanud intravenoosselt ja 2423 subkutaanselt).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on ülitundlikkusreaktsioonid, mis hõlmavad infusiooniga seotud reaktsioone (IRRid) ja süstekoha reaktsioone (*injection site reactions*, ISRid).

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Allpool tabelis 5 toodud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$).

Tabel 5. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoimete loetelu tabelis

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissageduse kategooria
Intravenoosne manustamine		
Immuunsüsteemi häired	Anafülaksia	Harv
	Ülitundlikkus	Harv
Närvisüsteemi häired	Pearinglus* Konvulsiivne sünnikoop	Aeg-ajalt Teadmata
Vaskulaarsed häired	Õhetus*	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Tahhüpnos*	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Iiveldus*	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Kihelus*	Aeg-ajalt
	Lööve*	Aeg-ajalt
	Urtikaaria*	Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Külmavärinad*	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioonid	Aeg-ajalt
Subkutaanne manustamine		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfadenopaatia	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Kihelus ¹ *	Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekohta reaktsioonid ¹	Sage

¹ ISRid on erüteem, kihelus, ekhümoos, turse, valu, hellus, urtikaaria ja konvulsiivne sünnikoop

* Mõningatel juhtudel on IRRide ja ISRide sümptomitest teatatud eraldiseisvate kõrvaltoimetena

Lapsed

Intravenoosne manustamine

Uuringus COV-2067 said ravi kasirivimabi ja imdevimabiga 98 noorukit vanuses ≥ 12 kuni < 18 aastat ning 102 last vanuses ≥ 2 kuni < 12 aastat. Uuringus RECOVERY said ravi kasirivimabi ja imdevimabiga 4 noorukit vanuses ≥ 12 kuni < 18 aastat. Nendes uuringutes täheldatud ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanud patsientidel täheldatuga.

Subkutaanne manustamine

Uuringus COV-2069 said ravi kasirivimabi ja imdevimabiga 66 noorukit vanuses ≥ 12 kuni < 18 aastat. Ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanud patsientidel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on manustatud nii kasirivimabi kui ka imdevimabi kuni 4000 mg annuseid. Sellest annusest suuremate annuste kohta andmed puuduvad.

Kasirivimabi ja imdevimabi üleannustamisel puudub teadaolevalt spetsiifiline antidoot. Üleannustamise ravi peab sisaldama üldiseid toetavaid meetmeid, sealhulgas elutähtsate näitajate jälgimist ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Immuunseerumid ja immunoglobuliinid, viirusvastased monoklonaalsed antikehad. ATC-kood: J06BD07

Toimemehhanism

Kasirivimab (IgG1 κ) ja imdevimab (IgG1 λ) on kaks rekombinantset inimese monoklonaalset antikeha, mille Fc piirkonnad on modifitseerimata. Kasirivimab ja imdevimab seonduvad SARS-CoV-2 ogavalgu retseptori seondumisdomeeni (*receptor binding domain*, RBD) mittekattuvate epitoopidega. See hoiab ära RBD seondumise inimese ACE2-retseptoriga, takistades seeläbi viiruse sisenemist rakkudesse.

In vitro viirusvastane aktiivsus

SARS-CoV-2 viiruse neutraliseerimisanalüüsis Vero E6 rakkudes neutraliseerisid kasirivimab, imdevimab ning kasirivimab ja imdevimab koos SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolaadi) EC₅₀ väärtustega vastavalt 37,4 pM (0,006 µg/ml), 42,1 pM (0,006 µg/ml) ja 31,0 pM (0,005 µg/ml).

Resistentsus

Esineb võimalik ravitoime kadumise risk viirusvariantide ilmnemise tõttu, mis on resistentsed koos manustatud kasirivimabi ja imdevimabi suhtes.

Hinnati kasirivimabi, imdevimabi ning koos manustatud kasirivimabi ja imdevimabi neutraliseerimisvõimet S-valgu variantide, sealhulgas teadaolevate murettekitavate/huvipakkuvate variantide, *in vitro* antikehade neutraliseeriva toime vältimise uuringutes tuvastatud variantide ja GISAI Dist (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data*, ülemaailmne algatus gripiviiruse andmete jagamiseks) avalikult kättesaadavatel SARS-CoV-2 genoomi andmetel põhinevate variantide suhtes. Kasirivimabi ja imdevimabi neutraliseerimisvõime murettekitavate/huvipakkuvate variantide suhtes on toodud tabelis 6.

Tabel 6. Üksinda või koos manustatud kasirivimabi ja imdevimabi kasutamisel saadud pseudotüpeeritud viiruslaadsete partiklite (*pseudotyped virus-like particles*, VLP) neutraliseerimise andmed murettekitavate/huvipakkuvate* variantide täisjärjestuse või põhiliste SARS-CoV-2 S-valgu variandi asenduste puhul

Päritolu koos ogavalgu asendustega	Põhilised testitud asendused	Vähenenud tundlikkus koos manustatud kasirivimabi ja imdevimabi suhtes	Vähenenud tundlikkus üksinda manustatud kasirivimabi suhtes	Vähenenud tundlikkus üksinda manustatud imdevimabi suhtes
B.1.1.7 (alfa)	Täispikk S-alk ^a	muutuseta ^e	muutuseta ^e	muutuseta ^e
B.1.351 (beeta)	Täispikk S-alk ^b	muutuseta ^e	45-kordselt	muutuseta ^e
P.1 (gamma)	Täispikk S-alk ^c	muutuseta ^e	418-kordselt	muutuseta ^e
B.1.617.2 (delta)	Täispikk S-alk ^g	muutuseta ^e	muutuseta ^e	muutuseta ^e

B.1.617.2/AY.3 (delta)	L452R+T478K	muutuseta ^e	muutuseta ^e	muutuseta ^e
AY.1/AY.2. (delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	muutuseta ^e	9-kordselt	muutuseta ^e
AY 4.2 (delta)	Y145H+A222V+L452R+T478K	muutuseta ^e	muutuseta ^e	muutuseta ^e
B.1.427/B.1.429 (epsilon)	L452R	muutuseta ^e	muutuseta ^e	muutuseta ^e
B.1.526 (iota) ^f	E484K	muutuseta ^e	25-kordselt	muutuseta ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (kapa)	L452R+E484Q	muutuseta ^e	7-kordselt	muutuseta ^e
B.1.621/B.1.621.1 (müü)	R346K, E484K, N501Y	muutuseta ^e	23-kordselt	muutuseta ^e
C.37 (lambda)	L452Q+F490S	muutuseta ^e	muutuseta ^e	muutuseta ^e
B.1.1.529/BA.1 (omikron)	Täispikk S-alk ^h	> 1013-kordselt	> 1732-kordselt	> 754-kordselt
BA.1.1 (omikron)	Täispikk S-alk ⁱ	> 1461-kordselt	> 1336-kordselt	> 1109-kordselt
BA.2 (omikron) ^j	Täispikk S-alk ^k	325-kordselt	> 1369-kordselt	264-kordselt
BA.2.12.1 (omikron) ^j	Täispikk S-alk ^l	275-kordselt	> 702-kordselt	138-kordselt
BA.2.75 (omikron) ^j	Täispikk S-alk ^m	881-kordselt	289-kordselt	> 1148-kordselt
BA.3 (omikron)	Täispikk S-alk ⁿ	> 1457-kordselt	> 1259-kordselt	> 900-kordselt
BA.4/BA.5 (omikron) ^j	Täispikk S-alk ^o	201-kordselt	> 653-kordselt	54-kordselt
BA.4.6 (omikron) ^j	Täispikk S-alk ^p	> 1611-kordselt	> 687-kordselt	> 1148-kordselt
BQ.1 (omikron) ^j	Täispikk S-alk ^q	> 1913-kordselt	> 1329-kordselt	> 1615-kordselt
BQ.1.1 (omikron) ^j	Täispikk S-alk ^r	> 1368-kordselt	> 1171-kordselt	> 1377-kordselt
XBB (omikron) ^j	Täispikk S-alk ^s	> 1368-kordselt	> 1171-kordselt	> 1377-kordselt

^a Testiti kogu variandi B.1.1.7 (alfa) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Testiti kogu variandi B.1.351 (beeta) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Testiti kogu variandi P.1 (gamma) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

^d AY.1 puhul: testiti kogu variandi ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

^e Muutuseta: tundlikkuse ≤ 5 -kordne vähenemine.

^f Kõik iota tüve isolaadid ei sisalda asendust E484K (seisuga veebruar 2021).

^g Testiti kogu variandi B.1.617.2 (delta) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

^h Testiti kogu variandi B.1.1.529/BA.1 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: 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.

ⁱ Testiti kogu variandi BA.1.1 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, R346K, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

^j Toodud väärtused väljendavad vähemalt 3 paralleelkatse geomeetrilist keskmist.

^k Testiti kogu variandi BA.2 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19I, del24-26, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

¹ Testiti kogu variandi BA. 2.12.1 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452Q, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, S704L, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^m Testiti kogu variandi BA.2.75 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, K147E, W152R, F157L, I210V, V213G, G257S, G339H, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

ⁿ Testiti kogu variandi BA.3 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: A67V, H69del, V70del, T95I, G142D, V143del, Y144del, Y145del, N211del, L212I, G339D, S371F, S373P, S375F, D405N, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^o Testiti kogu variandi BA.4/BA.5 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variantidel BA.4 ja BA.5 on identsed S-valgu järjestused. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^p Testiti kogu variandi BA.4.6 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^q Testiti kogu variandi BQ.1 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^r Testiti kogu variandi BQ.1.1 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^s Testiti kogu variandi XBB (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, V83A, G142D, Y144-, H146Q, Q183E, V213E, G339H, R346T, L368I, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, V445P, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, F486S, F490S, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

*Haiguste kontrolli- ja ennetuskeskuste poolt määratletud murettekitavad/huvipakkuvad variandid (CDC, 2021)
{<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Tabelis 7 on toodud põhjalik loetelu murettekitavatest/huvipakkuvatest autentsetest SARS-CoV-2 variantidest, mille tundlikkust hinnati üksinda ja koos manustatud kasirivimabi ja imdevimabi suhtes.

Tabel 7. Üksinda või koos manustatud kasirivimabi ja imdevimabi kasutamisel saadud neutraliseerimise andmed autentsete murettekitavate/huvipakkuvate SARS-CoV-2 variantide puhul

Päritolu koos ogavalgu asendusega	Vähenenud tundlikkus koos manustatud kasirivimabi ja imdevimabi suhtes	Vähenenud tundlikkus üksinda manustatud kasirivimabi suhtes	Vähenenud tundlikkus üksinda manustatud imdevimabi suhtes
B.1.1.7 (alfa)	muutuseta ^a	muutuseta ^a	muutuseta ^a
B.1.351 (beeta)	muutuseta ^a	5-kordselt	muutuseta ^a
P.1 (gamma)	muutuseta ^a	> 371-kordselt	muutuseta ^a
AY.1 (delta)	muutuseta ^a	muutuseta ^a	muutuseta ^a
B.1.617.1 (kapa)	muutuseta ^a	6-kordselt	muutuseta ^a
B.1.617.2 (delta)	muutuseta ^a	muutuseta ^a	muutuseta ^a
C.37 (lambda)	muutuseta ^a	muutuseta ^a	muutuseta ^a
B.1.621 (müü)	muutuseta ^a	muutuseta ^a	muutuseta ^a
BA.2 (omikron)	513-kordselt	> 531-kordselt	1028-kordselt
BA.2.12.1 (omikron)	239-kordselt	> 531-kordselt	1081-kordselt
BA.4 (omikron)	617-kordselt	> 1191-kordselt	473-kordselt

^a Muutuseta: tundlikkuse ≤ 5-kordne vähenemine.

Kliiniline efektiivsus

COVID-19 ravi

COV-2067 – täiskasvanute kohort (vanuses ≥ 18 aastat)

COV-2067 oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga kliiniline uuring, mis hindas kasirivimabi ja imdevimabi kasutamist COVID-19 (süptomaatiline haigus, kus SARS-CoV-2 tuvastamiseks kasutati kvantitatiivset pöördtranskriptsiooni polümeraasi ahelreaktsiooni [RT-qPCR]) raviks isikutel, kes ei vajanud lisahapnikku ja kellel oli suurenenud risk raske haiguse tekkeks.

Selle uuringu III faasi kohordis 1 randomiseeriti eelnevalt SARS-CoV-2 vastu vaksineerimata uuritavad 7 päeva jooksul pärast sümptomite ilmnemist 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi ($n = 1347$), 1200 mg kasirivimabi ja 1200 mg imdevimabi ($n = 2036$) või platseebo ($n = 2009$) ühekordse intravenoosse infusiooni rühma.

III faasi kohorti 1 kuulunud isikutel esines vähemalt üks uuringuplaanis loetletud raske COVID-19 riskifaktor (riskifaktorid olid vanus üle 50 aasta, rasvumus, mida määratletakse kui kehamassiindeks $[KMI] \geq 30 \text{ kg/m}^2$, kardiovaskulaarne haigus, sh hüpertensioon, krooniline kopsuhaigus, sh astma, 1. ja 2. tüüpi suhkurtõbi, krooniline neeruhaigus, sh dialüüsi vajav seisund, krooniline maksahaigus, rasedus ja immunosupressioon).

Vanuse mediaan oli 50 aastat (13,1% uuritavatest olid 65-aastased või vanemad) ja 51,4% uuritavatest olid naised. Ravielsesed demograafilised ja haigustunnused olid kasirivimabi ja imdevimabi ravirühma ning platseeborühma vahel hästi tasakaalustatud.

Esmane tulemusnäitaja oli uuritavate osakaal, kellel esines 29 päeva jooksul ≥ 1 COVID-19-ga seotud hospitaliseerimine või igal põhjusel surm.

Tabel 8. Esmase tulemusnäitaja III faasi tulemuste kokkuvõte uuringust COV-2067

	1200 mg i.v.	Platseebo	2400 mg i.v.	Platseebo
	n = 1192	n = 1193	n = 1812	n = 1790
Patsiendid mFAS-is, kellel esines 29 päeva jooksul ≥ 1 COVID-19-ga seotud hospitaliseerimine või surm				
Riski vähenemine	72,5% ($p \leq 0,0001$)		70,9% ($p < 0,0001$)	
Juhtudega patsientide arv	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: modifitseeritud täielikku analüüsikogumisse kuulusid uuritavad, kellel oli randomiseerimise ajal ninaneelukaapest saadud positiivne SARS-CoV-2 RT-qPCR testitulemus ja vähemalt üks raske COVID-19 riskifaktor.

Aja mediaan sümptomite taandumiseni, mis registreeriti uuringuspetsiifilisse igapäevasesse sümptomite päevikusse, vähenes 13 päevalt platseebo kasutamisel 10 päevani kasirivimabi ja imdevimabi mõlema annuse puhul ($p < 0,0001$).

COV-2067 – laste kohort (vanuses < 18 aastat)

Selle uuringu kohordis 2 randomiseeriti 206 alla 18-aastast uuritavat, kellel esines vähemalt üks raske COVID-19 riskifaktor, saama ühekordse intravenoosse infusioonina kasirivimabi ja imdevimabi annuses 1200 mg (või kehakaalupõhises annuses; $n = 129$), kasirivimabi ja imdevimabi annuses 2400 mg (või kehakaalupõhises annuses; $n = 75$) või platseebot ($n = 2$). Pärast eelnevalt määratletud vaheanalüüsi täiskasvanud patsientidel platseeborühm likvideeriti.

Vanuse mediaan oli 11 aastat (50% uuritavatest olid alla 12-aastased).

Efektiivsuse tulemusnäitajad olid kirjeldavad ja neid hinnati uuritavatel, kellel oli randomiseerimise ajal ninaneelukaapest saadud positiivne SARS-CoV-2 RT-qPCR testi tulemus. Laste kohordis ei esinenud surmajuhte ega COVID-19-ga seotud hospitaliseerimisi.

RECOVERY

RECOVERY on käimasolev mitmekeskuseline randomiseeritud platseebokontrolliga avatud platvormuuring, mis hindab COVID-19-ga hospitaliseeritud isikute potentsiaalsete ravivõimaluste efektiivsust ja ohutust. Uuringusse RECOVERY kaasati hospitaliseeritud uuritavad, kes ei saanud hapnikravi, said väikese või suure voolukiirusega hapnikravi, mitteinvasiivset või invasiivset ventilatsiooni või ECMOt. Selles uuringus randomiseeriti 9785 isikut Ühendkuningriigis (ÜK) saama ühe 4000 mg kasirivimabi ja 4000 mg imdevimabi intravenoosse infusiooni pluss tavaravi (n = 4839) või ainult tavapärast standardravi (n = 4946; edaspidi viidatud kui ainult tavaravi). Uuritavad võisid lisaks tavapärasele standardravile saada 0...4 ravi.

Uuritavatel oli kliiniliselt kahtlustatav või laboratoorselt kinnitatud SARS-CoV-2 infektsioon ning nad kaasati uuringusse sõltumata respiratoorse toetuse vajadusest. Analüüsipopulatsioonide määramiseks kasutati ravieelseid seroloogiliste analüüside tulemusi.

Uuringu alguses oli keskmine vanus 62 aastat (30% uuritavatest olid 70-aastased või vanemad, kaasati 11 noorukit vanuses ≥ 12 kuni < 18 aastat) ja 63% uuritavatest olid meessoost. Ravieelsed demograafilised ja haigustunnused olid kasirivimabi ja imdevimabi ning ainult tavaravi rühmade vahel hästi tasakaalustatud. Uuritavad kaasati uuringusse siis, kui ÜK-s oli domineeriv B.1.1.7 (alfa) variant. Respiratoorset toetust vajanud uuritavatest 7% ei saanud lisahapnikku, 61% said hapnikravi, 26% mitteinvasiivset ventilatsiooni ja 6% invasiivset ventilatsiooni (sealhulgas 17 uuritavat ECMOt). Uuringu alguses seronegatiivsetest uuritavatest 10% ei saanud ravieelselt lisahapnikku, 66% said hapnikravi, 21% mitteinvasiivset ventilatsiooni ja 2% invasiivset ventilatsiooni (sealhulgas üks uuritavat ECMOt). Ligikaudu 94% kõigist randomiseeritud uuritavatest said baas-standardravi osana kortikosteroide.

Esmane tulemusnäitaja oli 28 päeva üldine suremus kõigi randomiseeritud isikute seas, kes olid uuringu alguses seronegatiivsed. Tulemused on esitatud tabelis 9.

Tabel 9. Uuringu RECOVERY esmase tulemusnäitaja tulemuste kokkuvõte

	4000 mg kasirivimabi ja 4000 mg imdevimabi (intravenoosselt) pluss tavaravi	Ainult tavaravi
	n = 1633	n = 1520
28 päeva üldine suremus seronegatiivsete uuritavate seas		
Üldine suremus, uuritavate arv (%)	396 (24%)	452 (30%)
Määrade suhe (95% CI)	0,79 (0,69...0,91) (p = 0,0009)	

Seropositiivsete uuritavate seas oli 28 päeva üldine suremus kasirivimabi+imdevimabi rühmas 16% (410/2636) ja ainult tavaravi rühmas 15% (384/2636) (määrade suhe 1,09 [95% CI: 0,94; 1,25]).

Seronegatiivsete ≥ 80 -aastaste uuritavate seas oli 28 päeva üldine suremus 54,5% (126/231) ja 57,5% (134/233) vastavalt kasirivimabi+imdevimabi ja ainult tavaravi rühmas (määrade suhe 0,97 [95% CI: 0,76; 1,25]).

Teisese tulemusnäitaja statistiline testimine viidi läbi väljaspool hierarhiat ja seetõttu loetakse see kirjeldavaks.

Teisene tulemusnäitaja – haiglast elusana väljakirjutamine 28 päeva jooksul – oli sagedasem kogu randomiseeritud seronegatiivses populatsioonis, keda raviti kasirivimabi ja imdevimabiga, võrreldes ainult tavaravi saanutega (64% vs. 58%; määrade suhe 1,19 [95% CI: 1,09; 1,31]) 4 päeva lühema haiglaravi kestuse mediaaniga (13 päeva vs. 17 päeva).

Kogu randomiseeritud seronegatiivses populatsioonis, kes ei saanud uuringu alguses invasiivset mehaanilist ventilatsiooni, oli ravi kasirivimabi ja imdevimabiga seotud väiksema koondulemusnäitajaks (invasiivne mehaaniline ventilatsioon või surm) progresseerumise riskiga (31% vs. 37%; riskisuhe 0,83 [95% CI: 0,75; 0,92]).

COV-2066

COV-2066 oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga kliiniline uuring, mis hindas kasirivimabi ja imdevimabi kasutamist nende COVID-19-ga hospitaliseeritud isikute raviks, kellel kasutati väikese voolukiirusega hapniku manustamise seadmeid (nt näomaski või ninakanüüli kaudu) või kellele ei manustatud lisahapnikku. Selles II/III faasi uuringus randomiseeriti 1197 isikut, kes said uuringu alguses positiivse SARS-CoV-2 RT-qPCR testitulemuse, vahekorras 1:1:1 saama ühe 1200 mg kasirivimabi ja 1200 mg imdevimabi (n = 406), 4000 mg kasirivimabi ja 4000 mg imdevimabi (n = 398) või platseebo (n = 393) intravenoosse infusiooni, kusjuures kõik kasirivimabi ja imdevimabi või platseebot saanud uuritavad said lisaks COVID-19 tavapärast standardravi. Üldine valimi suurus oli oodatust väiksem varajase uuringu lõpetamise tõttu pärast mitmeid kuid püsinud madalaid värbamismäärasid. Üldiselt täheldati sarnaseid toimeid lisahapnikuta või väikese voolukiirusega hapnikku saanud patsientidel nii kasirivimabi ja imdevimabi 2400 mg kui kasirivimabi ja imdevimabi 8000 mg annuste puhul, näidates annuse mõju puudumist selles populatsioonis. Efektiivsusanalüüsi raames platseeborühmaga võrdlemiseks need annuserühmad ühendati.

Uuringu alguses oli vanuse mediaan 62 aastat (44% uuritavatest olid 65-aastased või vanemad) ja 54% uuritavatest olid meessoost, 43% uuritavatest olid seronegatiivsed, 48% olid seropositiivsed ja 9% seroloogiline staatus oli teadmata. Ravieelne respiratoorne toetus hõlmas 44% juhtudest lisahapniku mittemanustamist ja 56% juhtudest väikese voolukiirusega hapniku manustamise seadmete kasutamist. Enne randomiseerimist said ligikaudu 33% uuritavatest baastavaravi osana remdesiviiri ja 50% said süsteemseid kortikosteroide. Ravieelsed demograafilised ja haigustunnused olid kasirivimabi ja imdevimabi rühma ning platseeborühma vahel hästi tasakaalustatud.

Esmase viroloogiline efektiivsuse tulemusnäitaja oli viiruskoormuse ($\log_{10}$ koopiat/ml) aegkaalutud keskmine (*time weighted average*, TWA) ööpäevane muutus uuringu algusest 7. päevani, mida mõõdeti RT-qPCR abil ninaneelu kaapeproovides uuritavatel, kes olid uuringu alguses seronegatiivsed ja said positiivse SARS-CoV-2 RT-qPCR testitulemuse. Ravi kasirivimabi ja imdevimabiga viis kombineeritud annuste rühmas vähimruutude (*least square*, LS) keskmise viiruskoormuse ($\log_{10}$ koopiat/ml) statistiliselt olulise vähenemiseni võrreldes platseeboga (-0,28 $\log_{10}$ koopiat/ml/ööpäevas kasirivimabi ja imdevimabi puhul; p = 0,0172).

Esmase kliiniline tulemusnäitaja oli uuritavate osakaal, kes surid või viidi üle mehaanilisele ventilatsioonile, positiivse SARS-CoV-2 RT-qPCR testitulemuse saanud uuritavate seas.

Ravi kasirivimabi ja imdevimabiga kombineeritud annuste rühmas viis nende suure viiruskoormusega uuritavate osakaalu vähenemiseni, kes surid või kes viidi üle mehaanilisele ventilatsioonile vahemikus 6. päevast kuni 29. päevani, kuid tulemusnäitaja ei saavutanud statistilist olulisust (suhtelise riski vähenemine [*relative risk reduction*, RRR] 25,5% [95% CI: -16,2%; 52,2%]; p = 0,2048).

Ravi kasirivimabi ja imdevimabiga kombineeritud annuste rühmas viis 47,1% RRR-ini (95% CI: 10,2%; 68,8%) seronegatiivsete uuritavate osakaalu osas, kes surid või viidi üle mehaanilisele ventilatsioonile vahemikus 6. päevast kuni 29. päevani.

Kõigi ≥ 80 -aastaste randomiseeritud seronegatiivsete uuritavate *post hoc* analüüsi põhjal oli üldine suremus 1. päevast kuni 29. päevani 18,1% (19/105 isikut) ja 30,0% (18/60 isikut) vastavalt

kasirivimabi+imdevimabi rühmas (kombineeritud annused) ja platseeborühmas (riskisuhe 0,60 [95% CI: 0,34; 1,06]).

COVID-19 profülaktika

COV-2069 oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga kliiniline uuring, mis võrdles subkutaanselt manustatud 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi kasutamist platseeboga COVID-19 profülaktikaks sümptomaatiliste SARS-CoV-2 infektsiooniga isikute (indeksjuhud) leibkondadesse kuuluvatel asümptomaatilistel kontaktsetel. Isikud ei olnud eelnevalt SARS-CoV-2 vastu vaktsineeritud.

Uuritavad randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kasirivimabi ja imdevimabi või platseebot 96 tunni jooksul pärast indeksjuhult esimese positiivse SARS-CoV-2 testitulemuse (RT-qPCR) andnud proovi võtmist.

Randomiseeritud isikud, kellel oli algselt negatiivne SARS-CoV-2 RT-qPCR testitulemus, määrati kohorti A, ning positiivse SARS-CoV-2 RT-qPCR testitulemusega isikud määrati kohorti B.

Kohort A

Esmase analüüsi populatsioon koosnes uuritavatest, kes olid algselt SARS-CoV-2 RT-qPCR-negatiivsed ja seronegatiivsed. Esmasest efektiivsusanalüüsist jäeti välja isikud, kes olid seropositiivsed või kellel oli ebaselge algse seroloogilise analüüsi tulemus või see puudus.

Esmase analüüsi populatsiooni vanuse mediaan uuringu alguses oli 44 aastat (9% uuritavatest olid 65-aastased või vanemad) ja 54% uuritavatest olid naised. Ravieelsed demograafilised ja haigustunnused olid kasirivimabi ja imdevimabi ravirühma ning platseeborühma vahel hästi tasakaalustatud.

Esmase tulemusnäitaja oli uuritavate osakaal, kellel tekkis 29 päeva jooksul sümptomaatiline RT-qPCR testiga kinnitatud COVID-19. Kasirivimabi ja imdevimabi kasutamisel täheldati COVID-19 tekkeriski statistiliselt olulist vähenemist 81% võrra võrreldes platseeboga. Tundlikkuse analüüsis, milles osalesid kõik uuringueelselt RT-qPCR-negatiivsed patsiendid sõltumata algsest seroloogilisest staatusest, leiti, et COVID-19 arenemise risk vähenes kasirivimabi ja imdevimabiga ravimisel platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral, 82% võrra.

Tabel 10. Uuringu COV-2069 esmane analüüs, kohort A

	Kasirivimab ja imdevimab (1200 mg üksikannus)	Platseebo
Esmase analüüsi populatsioon: algselt seronegatiivsed	n = 753	n = 752
COVID-19 risk		
29 päeva jooksul (esmane tulemusnäitaja)		
Kohandamata riski vähenemine (kohandatud šansside suhe, p-väärtus) ¹	81% (0,17; p < 0,0001)	
Juhtudega isikute arv	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹ Usaldusvahemik (*confidence interval*, CI) koos p-väärtusega põhineb šansside suhtel (kasirivimabi ja imdevimabi rühm vs. platseeborühm), kasutades logistilise regressiooni mudelit koos ravirühma, vanuserühma (vanus aastates: ≥ 12 kuni < 50 ja ≥ 50) ja piirkonna (USA vs. väljaspool USA-d) fikseeritud kategoriaalsete mõjudega.

Kohort B

Esmase analüüsi populatsioon koosnes asümptomaatilistest uuritavatest, kes olid algselt SARS-CoV-2 RT-qPCR-positiivsed ja seronegatiivsed.

Esmase analüüsi populatsiooni vanuse mediaan uuringu alguses oli 40 aastat (11% uuritavatest olid 65-aastased või vanemad) ja 55% uuritavatest olid naised. Ravieelsed demograafilised ja haigustunnused olid kasirivimabi ja imdevimabi ravirühma ning platseeborühma vahel hästi tasakaalustatud.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli uuritavate osakaal, kellel tekkis 29 päeva jooksul RT-qPCR testiga kinnitatud COVID-19. Kasirivimabi ja imdevimabi kasutamisel vähenes COVID-19 tekkerisk 31% võrra võrreldes platseeboga. Tundlikkuse analüüsis, mis hõlmas kõiki algselt RT-qPCR-positiivseid isikuid sõltumata algsest seroloogilisest staatusest, ilmnis kasirivimabi ja imdevimabi kasutamisel RT-qPCR testiga kinnitatud COVID-19 riski vähenemine 35% võrra võrreldes platseeboga.

Tabel 11. Uuringu COV-2069 esmane analüüs, kohort B

	Kasirivimab ja imdevimab (1200 mg üksikannus)	Platseebo
Esmase analüüsi populatsioon: algselt seronegatiivsed	n = 100	n = 104
COVID-19 risk		
Üldine riski vähenemine 29 päeva jooksul (esmane tulemusnäitaja)		
Kohandamata riski vähenemine (kohandatud šansside suhe, p-väärtus) ¹	31% (0,54; p = 0,0380)	
Juhtudega isikute arv	29 (29%)	44 (42,3%)

¹ Usaldusvahemik (CI) koos p-väärtusega põhineb šansside suhtel (kasirivimabi ja imdevimabi rühm vs. platseeborühm), kasutades logistilise regressiooni mudelit koos ravirühma, vanuserühma (vanus aastates: ≥ 12 kuni < 50 ja ≥ 50) ja piirkonna (USA vs. väljaspool USA) fikseeritud kategoriaalsete mõjudega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kliinilistes uuringutes hinnatud intravenoossete (kummagi monoklonaalse antikeha 150...4000 mg) ja subkutaansete (kummagi monoklonaalse antikeha 300...600 mg) annuste vahemikus oli nii kasirivimabil kui ka imdevimabil lineaarne ja annusega proportsionaalne FK.

Kasirivimabi ja imdevimabi keskmise maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}), 0...28. päeva kontsentratsioonikõvera aluse pindala ($AUC_{0...28}$) ja 28. annustamisjärgse päeva kontsentratsiooni (C_{28}) väärtused olid võrreldavad nii pärast 1200 mg (kummagi monoklonaalse antikeha 600 mg) intravenoosse üksikannuse (vastavalt 182,7 mg/l, 1754,9 mg.ööpäev/l, 37,9 mg/l kasirivimabi puhul ja 181,7 mg/l, 1600,8 mg.ööpäev/l, 27,3 mg/l imdevimabi puhul) kui ka 1200 mg (kummagi monoklonaalse antikeha 600 mg) subkutaanse üksikannuse (vastavalt 52,5 mg/l, 1121,7 mg.ööpäev/l, 30,5 mg/l kasirivimabi puhul ja 49,2 mg/l, 1016,9 mg.ööpäev/l, 25,9 mg/l imdevimabi puhul) manustamist.

Kasirivimabi ja imdevimabi keskmise maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}), 0...28. päeva kontsentratsioonikõvera aluse pindala ($AUC_{0...28}$) ja 28. annustamisjärgse päeva kontsentratsiooni (C_{28}) väärtused olid pärast 8000 mg (kummagi monoklonaalse antikeha 4000 mg) intravenoosse üksikannuse manustamist patsientidele, kes vajasis lisahapnikku, vastavalt 1046 mg/l, 9280 mg.ööpäev/l, 165,2 mg/l kasirivimabi puhul ja 1132 mg/ml, 8789 mg.ööpäev/l, 136,2 mg/l imdevimabi puhul.

Intravenoossete ja subkutaansete raviskeemide kasutamisel kokkupuute-eelseks profülaktikaks üks kord kuus manustatava 300 mg kasirivimabi + 300 mg imdevimabi annuse korral pärast 600 mg kasirivimabi + 600 mg imdevimabi algannust (küllastusannus) on kasirivimabi ja imdevimabi prognoositud püsikontsentratsiooni minimaalse seerumikontsentratsiooni mediaan sarnane kasirivimabi ja imdevimabi 1200 mg subkutaanse üksikannuse (600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi) järgselt täheldatud keskmiste 29. päeva kontsentratsioonidega seerumis.

Imendumine

Kasirivimabi ja imdevimabi manustamisel intravenoosse üksikannusena saabub maksimaalne kontsentratsioon seerumis infusiooni lõpus. Kasirivimabi ja imdevimabi maksimaalse seerumikontsentratsiooni saavutamise aja (T_{max}) mediaan (vahemik) pärast kummagi monoklonaalse antikeha 600 mg subkutaanse üksikannuse manustamist on vastavalt 6,7 (vahemik 3,4...13,6) päeva kasirivimabi ja 6,6 (vahemik 3,4...13,6) päeva imdevimabi puhul. Pärast kummagi monoklonaalse antikeha 600 mg subkutaanse üksikannuse manustamist oli kasirivimabi ja imdevimabi hinnanguline biosaadavus vastavalt 71,8% ja 71,7%.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal hinnatud kogu jaotusruumala oli kasirivimabi puhul 7,072 l ja imdevimabi puhul 7,183 l.

Biotransformatsioon

Eeldatakse, et sarnaselt inimese monoklonaalsete IgG1 antikehadega lagunevad kasirivimab ja imdevimab kataboolsete radade kaudu väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks samal viisil nagu endogeenne IgG.

Eritumine

Pärast kummagi monoklonaalse antikeha 600 mg annuse manustamist olid keskmised (5., 95. protsentiil) seerumi eliminatsiooni poolväärtusajad kasirivimabi ja imdevimabi puhul vastavalt 29,8 (16,4; 43,1) päeva ja 26,2 (16,9; 35,6) päeva. Kasirivimabi ja imdevimabi keskmised (5., 95. protsentiil) kliirensid olid vastavalt 0,188 (0,11; 0,30) ja 0,227 (0,15; 0,35).

Lisahapnikku vajanud hospitaliseeritud patsientide puhul olid pärast kummagi monoklonaalse antikeha 4000 mg annuse manustamist keskmised (5., 95. protsentiil) seerumi eliminatsiooni poolväärtusajad kasirivimabi puhul 21,9 (12,4; 36,9) päeva ja imdevimabi puhul 18,8 (11,7; 29,4) päeva. Kasirivimabi ja imdevimabi keskmised (5., 95. protsentiil) kliirensid olid vastavalt 0,303 (0,156; 0,514) ja 0,347 (0,188; 0,566).

Eakad

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei leitud, et vanus (18...96 aastat) on kasirivimabi ja imdevimabi farmakokineetika oluline kaasmuutuja.

Neerukahjustus

Kasirivimab ja imdevimab ei eritu oma molekulmassi (> 69 kDa) tõttu eeldatavasti olulisel määral neerude kaudu.

Maksakahjustus

Kasirivimab ja imdevimab ei eritu eeldatavasti olulisel määral maksa kaudu.

Lapsed

Kasirivimabi ja imdevimabi farmakokineetikat pärast intravenooset või subkutaanset manustamist on uuritud lastel alates sünnist kuni vanuseni < 18 aastat mittenakatunud isikutel, SARS-CoV-2 infektsiooniga mittehospitaliseeritud patsientidel või SARS-CoV-2 infektsiooniga isikute lähikontaktsetel ning SARS-CoV-2 infektsiooniga hospitaliseeritud patsientidel, kasutades populatsiooni farmakokineetikat. Tabelis 12 on toodud kasirivimabi ja imdevimabi farmakokineetilised omadused noorukitel ja lastel, kes ei vaja lisahapnikku.

Tabel 12. Kasirivimabi ja imdevimabi farmakokineetilised omadused noorukitel ja lastel, kes ei vaja lisahapnikku.

Parameeter	Kasirivimab	Imdevimab
Biosaadavus subkutaansel manustamisel (%)	~89	~86
Keskmine lõplik poolväärtusaeg (päevades) (90% CI)	35,5 (14; 57)	29,1 (16; 42,1)
Keskmine kliirens (l/ööpäev) (5.; 95. protsentiil)	0,125 (0,04; 0,23)	0,157 (0,06; 0,28)

Tabelis 1 soovitatud kehakaalupõhised intravenoossed annused patsientidele, kes ei vaja lisahapnikku, annavad noorukitel ja lastel eeldatavasti samasuguse ekspositsiooni nagu täiskasvanutel, kes saavad Ronapreve 1200 mg intravenoosset annust (600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi).

Tabelis 13 on toodud prognoositav süsteemne ekspositsioon (C_{28} , C_{max} ja AUC_{d28}) pärast kasirivimabi ja imdevimabi soovitatavate annuste intravenoosset manustamist noorukitele ja vähemalt 2-aastastele lastele kehakaaluga vähemalt 10 kg, kes ei vaja lisahapnikku.

Tabel 13. Kasirivimabi ja imdevimabi prognoositav süsteemne ekspositsioon noorukitel ning 2-aastastel ja vanematel lastel kehakaaluga ≥ 10 kg, kes ei vaja lisahapnikku.

Rühm	i.v. annus (ühe mAb kohta)	Ekspositsiooni mõõdikud	Kasirivimab (keskmine $\pm$ SD)	Imdevimab (keskmine $\pm$ SD)
Täiskasvanud ≥ 40 kg	600 mg i.v.	AUC_{d28} (mg/l ööpäevas)	1664,0 $\pm$ 451,2	1518,7 $\pm$ 410,6
		C_{28} (mg/l)	33,8 $\pm$ 12,2	27,5 $\pm$ 10,7
		C_{max} (mg/l)	166,2 $\pm$ 64,9	167,7 $\pm$ 64,5
Lapsed ≥ 20 kuni < 40 kg	270 mg i.v.	AUC_{d28} (mg/l ööpäevas)	1657,5 $\pm$ 303,4	1512,5 $\pm$ 271,5
		C_{28} (mg/l)	38,5 $\pm$ 8,2	31,6 $\pm$ 7,6
		C_{max} (mg/l)	151,4 $\pm$ 52,4	151,5 $\pm$ 51,8
Lapsed ≥ 10 kuni < 20 kg	155 mg i.v.	AUC_{d28} (mg/l ööpäevas)	1502,9 $\pm$ 251,3	1371,7 $\pm$ 224,4
		C_{28} (mg/l)	37,0 $\pm$ 6,7	30,6 $\pm$ 6,3
		C_{max} (mg/l)	133,4 $\pm$ 44,4	132,8 $\pm$ 43,6

$AUC_{0...28}$ = aja-kontsentratsioonikõvera alune pindala 28-päevase perioodi jooksul pärast manustamist; C_{28} = kontsentratsioon 28. päeval pärast ühekordset annust; C_{max} = maksimaalne (ülemmäär)kontsentratsioon 28-päevase perioodi jooksul pärast manustamist; i.v. = intravenoosne; mAb = monoklonaalne antikeha; SD = standardhälve.

Kasirivimabi ja imdevimabi farmakokineetikat lastel, kes vajavad lisahapnikku, ei ole kindlaks tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kasirivimabi ja imdevimabiga ei ole kartsinogeensuse, genotoksilisuse ega reproduktsioonitoksilisuse uuringuid läbi viidud. Antikehade, nagu kasirivimabi ja imdevimabi puhul ei ole genotoksilist ega kartsinogeenset toimet oodata. Kudede ristreaktiivsuse uuringutes kasirivimabi ja imdevimabiga, kus kasutati täiskasvanud inimeste ja ahvide kudesid ning inimloote kudesid, seondumist ei leitud.

Makaakidega läbi viidud toksilisuse uuringus täheldati mittekahjulikke maksaleide (ASAT-i ja ALAT-i aktiivsuse vähene mööduv suurenemine).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Polüsorbaat 80 (E433)
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal: 2 aastat

300 mg ühekordselt kasutatavad viaalid ühispakendis

Pärast viaali korgi esmast läbistamist tuleb ravim kohe ära kasutada, kasutamata ravim tuleb hävitada.

Lahjendatud lahus intravenoosseks manustamiseks

Viaalis olevat lahust tuleb enne manustamist lahjendada. Valmis infusioonilahus tuleb kohe ära kasutada. Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 20 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C) ja 72 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmis infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui intravenoosse infusiooni kotti hoitakse külmkapis, laske sellel soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 30 minuti jooksul enne manustamist.

Subkutaanseks manustamiseks kasutatavate süstalde säilitamine

Ettevalmistatud süstlad tuleb kohe ära kasutada. Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C) ja 72 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui ettevalmistamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui süstlaid hoitakse külmkapis, laske neil soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 10...15 minuti jooksul enne manustamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Mitte loksutada.

Hoida viaale originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ronapreve on saadaval 6 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist viaalides.

Ronapreve 300 mg + 300 mg süste-/infusioonilahus, ühekordselt kasutatavad viaalid

Igas karbis on üks viaal, mis sisaldab kasirivimabi ja teine sisaldab imdevimabi:

Pakendis on kaks 6 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist ja butüülkummist punnkorgiga viaali; ühes viaalis on 2,5 ml lahust, mis sisaldab 300 mg kasirivimabi, ja teises viaalis on 2,5 ml lahust, mis sisaldab 300 mg imdevimabi.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ettevalmistamine intravenoosseks infusiooniks

Ronapreve peab ette valmistama tervishoiutöötaja, järgides aseptika nõudeid:

1. Võtke kasirivimabi ja imdevimabi viaalid külmkapist välja ja laske neil soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 20 minuti jooksul enne ettevalmistamist.
 - Ärge kuumutage.
 - Viaale ei tohi loksutada.
2. Enne manustamist tuleb kasirivimabi ja imdevimabi viaale visuaalselt kontrollida tahkete osakeste puudumise ja värvuse muutuse suhtes. Nimetatud muutuste täheldamisel tuleb viaal hävitada ja asendada uuega.
 - Viaalides olev lahus peab olema selge kuni kergelt pärlemdav, värvitu kuni kahvatukollane.
3. Võtke eeltäidetud intravenoosse infusiooni kott (valmistatud polüvinüülkloriidist [PVC] või polüolefiinist [PO]), mis sisaldab 50 ml, 100 ml, 150 ml või 250 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust.
4. Tõmmake steriilse süstla ja nõela abil igast vastavast viaalist välja vajalik kogus kasirivimabi ja imdevimabi ning süstige eeltäidetud infusioonikotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust (vt lõik 4.2, tabelid 1, 2 ja 3).
5. Segage ravimit, infusioonikotti ettevaatlikult ümber pöörates. Mitte loksutada.
6. Ronapreve ei sisalda säilitusaineid ja seetõttu tuleb lahjendatud infusioonilahus manustada kohe.

Manustamine intravenoosse infusioonina

- Pange valmis infusiooniks vajalikud vahendid:
 - polüvinüülkloriidist (PVC), polüetüleenkattega (PE) PVC-st või polüüretaanist (PU) infusioonisüsteem;
 - 0,2 µm kuni 5 µm polüetersulfoonist, polüsulfoonist või polüamiidist süsteemisisene või lisatav filter intravenoosseks manustamiseks.
- Kinnitage infusioonisüsteem infusioonikoti külge.
- Eeltäitke infusioonisüsteem.
- Manustage kogu kotis olev infusioonilahus pumba abil või gravitatsioonimeetodil läbi intravenoosse infusioonisüsteemi, milles on steriilne 0,2 µm kuni 5 µm polüetersulfoonist, polüsulfoonist või polüamiidist süsteemisisene või lisatav filter intravenoosseks manustamiseks.
- Valmis infusioonilahust ei tohi manustada samaaegselt ühegi teise ravimpreparaadiga. Kasirivimabi ja imdevimabi kokkusobivus teiste intravenoossete lahuste või ravimpreparaatidega peale 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahuse ei ole teada.
- Pärast infusiooni lõppu loputage süsteem läbi 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega, et tagada vajaliku annuse manustamine.

- Pärast intravenooset infusiooni tuleb patsiente jälgida vastavalt kohalikule ravipraktikale.

Ettevalmistamine subkutaaneks süstimiseks

Võtke kasirivimabi ja imdevimabi viaal(id) külmkapist välja ja laske sel (neil) soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 20 minuti jooksul enne ettevalmistamist.

Ärge kuumutage.

Viaale ei tohi loksutada.

Enne manustamist tuleb kasirivimabi ja imdevimabi viaali (viaale) visuaalselt kontrollida tahkete osakeste puudumise ja värvuse muutuse suhtes. Nimetatud muutuste täheldamisel tuleb viaal hävitada ja asendada uuega. Viaalides olev lahus peab olema selge kuni kergelt pärldendav, värvitu kuni kahvatukollane.

1. Ronapreve ettevalmistamisel tuleb kasutada sobivat arvu süstlaid (vt lõik 4.2, tabel 4). Varuge 3 ml või 5 ml *luer-lock* ühendusega polüpropüleenist süstlad ja 21G ülekandenõelad.
2. Tõmmake steriilse süstla ja nõela abil igast viaalist vastavasse süstlasse vajalik kogus kasirivimabi ja imdevimabi (vt lõik 4.2, tabel 4); 1200 mg kombineeritud koguannuse puhul kasutage kokku 4 süstalt ja 600 mg kombineeritud koguannuse puhul kokku 2 süstalt. Säilitage allesjäänud ravimit vastavalt lõigus 6.3 toodud juhiste.
3. Vahetage 21G ülekandenõel 25G või 27G subkutaaneks süstimiseks ettenähtud nõela vastu.
4. Ravim ei sisalda säilitusaineid ja seetõttu tuleb ettevalmistatud süstlad kohe ära kasutada. Kui ravimit ei ole võimalik kohe manustada, ärge säilitage ettevalmistatud kasirivimabi ja imdevimabi süstlaid kauem kui 72 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ega kauem kui 24 tundi toatemperatuuril kuni 25 °C. Kui ravim on olnud külmkapis, laske süstaldel soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 10...15 minuti jooksul enne manustamist.

Manustamine subkutaansete süstetena

- Ronapreve 1200 mg annuse (600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi) manustamiseks varuge 4 süstalt (vt lõik 4.2, tabel 4) ja valmistage ette subkutaaneks süstimiseks.
- Ronapreve 600 mg annuse (300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi) manustamiseks varuge 2 süstalt (vt lõik 4.2, tabel 4) ja valmistage ette subkutaaneks süstimiseks.
- Suure mahu tõttu tehke subkutaansed süstid järjestikku erinevatesse kehapiirkondadesse (reie ülaossa, õlavarre väliskülge või kõhupiirkonda, vältides 5 cm ala naba ümber ja taljeipiirkonda).

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Süstalde ja muude teravate meditsiinitarvikute kasutamisel ja hävitamisel tuleb rangelt järgida alltoodud punkte:

- nõelu ja süstlaid ei tohi kunagi kasutada korduvalt;
- asetage kõik kasutatud nõelad ja süstlad teravate esemete konteinerisse (torkekindel ühekordselt kasutatav konteiner).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/21/1601/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. november 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

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

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg süste-/infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ühes pakendis on 1332 mg mitmeannuselised viaalid

Üks kasirivimabi mitmeannuseline viaal sisaldab 1332 mg kasirivimabi 11,1 ml-s (120 mg/ml).

Üks imdevimabi mitmeannuseline viaal sisaldab 1332 mg imdevimabi 11,1 ml-s (120 mg/ml).

Kasirivimab ja imdevimab on kaks IgG1 rekombinantset inimese monoklonaalset antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakkudes.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks kasirivimabi viaal sisaldab 11,1 mg polüsorbaat 80.

Üks imdevimabi viaal sisaldab 11,1 mg polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus.

Selge kuni kergelt pärlendav ja värvitu kuni kahvatukollane lahus, mille pH on ligikaudu 6,0 ning osmolaalsus kasirivimabi puhul vahemikus 279...418 mmol/kg ja imdevimabi puhul 283...425 mmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ronapreve on näidustatud:

- COVID-19 raviks täiskasvanutele, noorukitele ja lastele alates 2 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 10 kg, kes ei vaja lisahapnikku ning kellel on suurenenud risk raske COVID-19 tekkeks.
- COVID-19 raviks täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes saavad lisahapnikku ja kellel on negatiivne SARS-CoV-2 antikehade testi tulemus.
- COVID-19 ennetamiseks täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 40 kg.

Ronaprevet tuleb kasutada ametlike soovitusete kohaselt, kui need on olemas, tuginedes teabele kasirivimabi ja imdevimabi toime kohta praegu ringlevatele viiruse tüvedele (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamine peab aset leidma tingimustes, kus on võimalik ravida raskeid ülitundlikkusreaktsioone, näiteks anafülaksiat. Pärast manustamist tuleb patsiente jälgida vastavalt kohalikule ravipraktikale.

Annustamine

Ronaprevet võib manustada intravenoosselt või subkutaanselt sõltuvalt patsiendi vanusest ja kehakaalust ning kasutamise näidustusest (st COVID-19 ravi või profülaktika).

COVID-19 ravi täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 10 kg, kes ei vaja lisahapnikku

Annustamissoovitused on toodud tabelis 1. Nendel patsientidel tuleb ravi kasirivimabi ja imdevimabiga alustada 7 päeva jooksul pärast COVID-19 sümptomite teket.

Tabel 1. Kasirivimabi ja imdevimabi annustamissoovitused raviks täiskasvanutele, noorukitele ning 2-aastastele ja vanematele lastele, kes ei vaja lisahapnikku

Patsiendi kehakaal	Antikehade annus	Eeldatud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonikoti suurus	Kogus, mis tuleb vastavatest viaalidest välja tõmmata ja enne manustamist lahjendada (vt lõik 6.6)	Ühekordse annuse kogumaht	Intravenoosse infusiooni kestus
10 kg kuni vähem kui 20 kg	155 mg kasirivimabi 155 mg imdevimabi	50 ml, 100 ml, 150 ml	1,3 ml ühest kasirivimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist 1,3 ml ühest imdevimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist	2,6 ml	2 tundi
20 kg kuni vähem kui 40 kg	270 mg kasirivimabi 270 mg imdevimabi	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	Kokku 2,3 ml ühest kasirivimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist Kokku 2,3 ml ühest imdevimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist	4,6 ml	2 tundi
Vähemalt 40 kg	600 mg kasirivimabi 600 mg imdevimabi	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	5 ml ühest kasirivimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist 5 ml ühest imdevimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist	10 ml	20 või 30 minutit sõltuvalt infusiooni mahust, vt lõik 6.6

Lastele vanuses 2...11 aastat ja kõikidele alla 40 kg kaaluvatele patsientidele manustada kasirivimabi ja imdevimabi koos, ühekordse intravenoosse infusioonina ainult infusioonipumba abil või tilkinfusioonina (vt tabel 1).

Täiskasvanutele ja noorukitele (vanuses 12 aastat ja vanemad ning kehakaaluga vähemalt 40 kg) manustada kasirivimabi ja imdevimabi ühekordse intravenoosse infusioonina või subkutaansete süstetena (vt tabelid 1 ja 4). Vt lõik 4.4.

COVID-19 ravi täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes vajavad lisahapnikku
Soovitav annus on 4000 mg kasirivimabi ja 4000 mg imdevimabi manustatuna ühe intravenoosse infusioonina (vt tabel 2 Ronapreve ravimi omaduste kokkuvõttes).

Tabel 2. Kasirivimabi ja imdevimabi annustamissoovitused raviks täiskasvanutele ja noorukitele (kehakaaluga vähemalt 40 kg), kes vajavad lisahapnikku

Näidustus	Antikehade annus	Eeltäidetud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonikoti suurus	Igast vastavast viaalist süstlasse tõmmatav kogus, mis tuleb enne manustamist lahjendada (vt lõik 6.6)	Ühe annuse kogumaht	Intravenoosse infusiooni kestus
Ravi (patsiendid, kes saavad lisahapnikku)	4000 mg kasirivimabi ja 4000 mg imdevimabi	250 ml*	Kokku 33,3 ml kasirivimabi 1332 mg mitmeannuselistest viaalidest Kokku 33,3 ml imdevimabi 1332 mg mitmeannuselistest viaalidest	66,6 ml	1 tund

* Enne kasirivimabi ja imdevimabi lisamist tuleb infusioonikotist välja tõmmata ja hävitada 66,6 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahust.

COVID-19 profülaktika täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 12 aastat ja vanemad kehakaaluga vähemalt 40 kg

Kokkupuutejärgne profülaktika

Soovitav annus on 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi, manustatuna ühe intravenoosse infusioonina või subkutaansete süstetena (vt tabelid 3 ja 4). Kasirivimabi ja imdevimabi tuleb manustada niipea kui võimalik pärast kokkupuudet COVID-19 haigusjuhuga.

Kokkupuute-eelne profülaktika

Algannus on 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi, manustatuna ühe intravenoosse infusioonina või subkutaansete süstetena (vt tabelid 3 ja 4). Järgneva 300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi annuseid, mis manustatakse ühe intravenoosse infusioonina või subkutaansete süstetena, võib manustada iga 4 nädala järel kuni profülaktika vajaduse lõpuni. Puuduvad andmed üle 24 nädala kestva korduva annustamise (6 annust) kohta.

Tabel 3. Kasirivimabi ja imdevimabi annustamissoovitused profülaktikaks täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga vähemalt 40 kg

Näidustus	Antikehade annus	Eeltäidetud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonikoti suurus	Igast vastavast viaalist süstlasse tõmmatav kogus, mis tuleb enne manustamist lahjendada (vt lõik 6.6)	Ühe annuse kogumaht	Intravenoosse infusiooni kestus
Kokkupuutejärgne profülaktika (ühekordne annus)	600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	5 ml ühest kasirivimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist	10 ml	20 või 30 minutit (sõltuvalt lahjendusmahust, vt lõik 6.6)
Kokkupuute-eelne profülaktika (algannus)			5 ml ühest imdevimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist		
Kokkupuute-eelne profülaktika (korduvannus)	300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,5 ml ühest kasirivimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist 2,5 ml ühest imdevimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist	5 ml	20 või 30 minutit (sõltuvalt lahjendusmahust, vt lõik 6.6)

Vahelejäänud annus

Kui korduva manustamisega kokkupuute-eelse profülaktika ajal jääb Ronapreve annus manustamata, tuleb see manustada niipea kui võimalik. Seejärel tuleb manustamise ajakava kohandada, et säilitada sobiv intervall annuste vahel.

Patsientide erirühmad

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Andmete puudumise tõttu ei ole tõestatud kasirivimabi ja imdevimabi ohutus ja efektiivsus järgmistes rühmades:

- < 2-aastased lapsed kehakaaluga < 10 kg, kes ei vaja COVID-19 raviks lisahapnikku;
- < 12-aastased lapsed kehakaaluga < 40 kg, kes saavad COVID-19 raviks lisahapnikku;
- COVID-19 profülaktika < 12-aastastel lastel kehakaaluga < 40 kg.

Manustamisviis

Ronapreve on ainult intravenoosseks või subkutaanseks manustamiseks. Iga viaal on ette nähtud mitmeks annuseks.

Intravenoosne infusioon

Ravimpreparaadi ettevalmistamise ja manustamise üksikasjalikud juhised vt lõik 6.6.

Kui patsiendil tekivad mis tahes infusiooniga seotud või muud kõrvaltoimed, võib infusiooni aeglustada, katkestada või lõpetada (vt lõik 4.4).

Subkutaanne süstimine

Ravimpreparaadi ettevalmistamise ja manustamise üksikasjalikud juhised vt lõik 6.6.

Kasirivimabi ja imdevimabi subkutaansed süstid tuleb teha järjestikku erinevatesse kehapiirkondadesse (reie ülaossa, õlavarre väliskülge või kõhupiirkonda, vältides 5 cm ala naba ümber ja taljapiirkonda).

Tabel 4. 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi või 300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi ettevalmistamine subkutaanseks süstimiseks

Näidustus	Ronapreve annus	Ühe annuse kogumaht	Kogus, mis tuleb vastavatest viaalidest välja tõmmata 4 süstla ettevalmistamiseks
Ravi (patsiendid vanuses 12 aastat ja vanemad kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes ei saa lisahapnikku), kokkupuutejärgne profülaktika (üksikannus), kokkupuute-eelne profülaktika (algannus)	600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi	10 ml	2,5 ml (2x) ühest kasirivimabi 1332 mg mitmeannuselise viaalidest 2,5 ml (2x) ühest imdevimabi 1332 mg mitmeannuselise viaalidest
Näidustus	Ronapreve annus	Ühe annuse kogumaht	Kogus, mis tuleb vastavatest viaalidest välja tõmmata 2 süstla ettevalmistamiseks
Kokkupuute-eelne profülaktika (korduvannus)	300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi	5 ml	2,5 ml ühest kasirivimabi 1332 mg mitmeannuselise viaalidest 2,5 ml ühest imdevimabi 1332 mg mitmeannuselise viaalidest

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Resistentsus viirusvastase ravi suhtes

Kasirivimab ja imdevimab töötati välja efektiivse ravina SARS-CoV-2 vastu enne omikrontüvede tekkimist. Kuna neutraliseeriv aktiivsus on *in vitro* vähenenud, ei saa eeldada, et kasirivimab ja imdevimab pakuvad kaitset sellise viiruse tüvedega infektsiooni vastu, mille ogavalgus esinevad omikrontüvedele iseloomulikud mutatsioonid (vt lõik 5.1).

Ronapreve ravi või profülaktika eesmärgil kasutamise otsuste tegemisel tuleb arvesse võtta teadaolevaid andmeid ringlevate SARS-CoV-2 viiruste omaduste kohta, sealhulgas piirkondlikke või geograafilisi erinevusi ja olemasolevat teavet Ronapreve tundlikkustrite kohta. Vt lõik 5.1.

Patsiente, kes saavad Ronaprevet profülaktikaks, tuleb informeerida läbimurdeinfektsiooni esinemise võimalusest. Kui ilmnevad COVID-19 nähud või sümptomid (kõige sagedamad sümptomid on palavik, külmavärinad, kurguvalu, köha, väsimus ja maitse- või lõhnatundlikkuse uus kaotus; kõige tõsisemad sümptomid on hingamisraskus või hingeldus, kõne või liikumisvõime kaotus või segasusseisund ja valu rinnus), tuleb neile isikutele soovitada kohe arsti poole pöörduda.

Subkutaanne manustamine COVID-19 raviks

Kliinilistes uuringutes ei ole hinnatud Ronapreve kliinilist efektiivsust subkutaansel manustamisel COVID-19 raviks (vt lõik 5.1). Kasirivimabi ja imdevimabi esimese 48 tunni farmakokineetika pärast 600 mg kummagi monoklonaalse antikeha subkutaanset manustamist viitab väiksematele kontsentratsioonidele seerumis võrreldes sama annuse intravenoosse manustamisega.

Ei ole teada, kas erinevused esialgses süsteemses ekspositsioonis põhjustavad muutusi kliinilises efektiivsuses. Subkutaanset manustamist on soovitatav kasutada ainult juhul, kui intravenoosne manustamine ei ole teostatav ja põhjustaks ravi hilinemist.

Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaksia

Kasirivimabi ja imdevimabi manustamisel on teatatud ülitundlikkusreaktsioonide, kaasa arvatud anafülaksia tekkest (vt lõik 4.8). Kliiniliselt väljendunud ülitundlikkusreaktsiooni või anafülaksia nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb ravimi manustamine otsekohe lõpetada ning alustada sobivate ravimite ja/või toetava raviga.

Pärast intravenoosset ja subkutaanset manustamist on täheldatud konvulsiivse sünnkoobi juhtusid (vt lõik 4.8). Konvulsiivset sünnkoopi tuleb eristada krampihoogudest ning ravida vastavalt kliinilisele näidustusele.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kasirivimabi ja imdevimabi intravenoosel manustamisel on täheldatud infusiooniga seotud reaktsioone (*infusion related reactions*, IRRid).

Kliinilistes uuringutes täheldatud IRRid olid enamasti möödukad ning neid täheldati tüüpiliselt infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni. Nende reaktsioonide sageli teatatud nähud ja sümptomid olid iiveldus, külmavärinad, pearinglus (või sünnkoop), lööve, urtikaaria, kihelus, tahhüpnos ja õhetus. Samas võivad infusiooniga seotud reaktsioonid avalduda ka raskete või eluohtlike reaktsioonidena ning võivad põhjustada muid nähte ja sümptomeid.

IRRi tekkimisel võib infusiooni katkestada, aeglustada või lõpetada.

Polüsorbaat

Ravim sisaldab 11,1 mg polüsorbaat 80 ühes kasirivimabi 1332 mg/11,1 ml viaalis ja ühes imdevimabi 1332 mg/11,1 ml viaalis, mis vastab 1 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Arvestada tuleb patsiendi teadaolevate allergiatega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vormikohaseid ravimite koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Kasirivimab ja imdevimab on monoklonaalsed antikehad, mis ei eritu neerude kaudu ega metaboliseeru tsütokroom P450 ensüümide vahendusel; seetõttu ei ole tõenäoline koostoimete teke samaaegselt kasutatavate ravimpreparaatidega, mis erituvad neerude kaudu või on tsütokroom P450 ensüümide substraadid, indutseerijad või inhibiitorid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kasirivimabi ja imdevimabi kasutamise kohta rasedatel on olemas piiratud andmed. Kasirivimabi ja imdevimabiga kokku puutunud rasedate andmed kliinilistest uuringutest, registripõhisest kohordist ja turuletulekujärgsest järelvalvest, mis hõlmasid kokku 364 ravimiga kokku puutunud rasedat, ei näita kasirivimabi ja imdevimabi kasutamisega seotud kahjulikke mõjusid rasedusele või areneva loote tervisele. Loomkatseid reproduktsioonitoksilisuse hindamiseks ei ole läbi viidud. On teada, et inimese immunoglobuliin G1 (IgG1) antikehad läbivad platsentat. Ei ole teada, kas kasirivimabi ja imdevimabi võimalik ülekanne annab ravikasu või ohustab arenevat loodet. Ent kuna kasirivimabi ja imdevimabi toime on suunatud otseselt SARS-CoV-2 ogavalgu vastu ning kudede ristreaktiivsuse uuringutes puudus ristreaktiivsus reproduktiiv- või lootekudedega, ei ole oodata negatiivseid toimeid arenevale lootele. Ronaprevet tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu õigustab võimalikku riski emale ja lootele, võttes arvesse kõiki seotud tervisetegureid. Kui naine rasestub selle ravimi saamise ajal, tuleb teda teavitada sellest, et võimalikud riskid lootele on teadmata.

Imetamine

Ei ole teada, kas kasirivimab ja imdevimab erituvad rinnapiima, kuid esimestel päevadel pärast sündi kandub ema IgG teadaolevalt üle rinnapiima. Kuna kasirivimabi ja imdevimabi toime on suunatud otseselt SARS-CoV-2 ogavalgu vastu ning võttes arvesse väikest süsteemset imendumist pärast antikehade suukaudset manustamist, võib kliinilise vajaduse korral kaaluda Ronapreve manustamist imetamise ajal.

Fertiilsus

Fertiilsusuuringuid ei ole läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ronapreve ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes on kasirivimabi ja imdevimabiga ravitud kokku 8796 isikut (6373 on ravimit saanud intravenoosselt ja 2423 subkutaanselt).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on ülitundlikkusreaktsioonid, mis hõlmavad infusiooniga seotud reaktsioone (IRRid) ja süstekoha reaktsioone (*injection site reactions*, ISRid).

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Allpool tabelis 5 toodud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$).

Tabel 5. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoimete loetelu tabelis

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissageduse kategooria
Intravenoosne manustamine		
Immuunsüsteemi häired	Anafülaksia	Harv
	Ülitundlikkus	Harv
Närvisüsteemi häired	Pearinglus* Konvulsiivne sünnikoop	Aeg-ajalt Teadmata
Vaskulaarsed häired	Õhetus*	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Tahhüpnos*	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Iiveldus*	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Kihelus*	Aeg-ajalt
	Lööve*	Aeg-ajalt
	Urtikaaria*	Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Külmavärinad*	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioonid	Aeg-ajalt
Subkutaanne manustamine		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfadenopaatia	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Kihelus ^{1*}	Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha reaktsioonid ¹	Sage

¹ ISRID on erüteem, kihelus, ekhümoos, turse, valu, hellus, urtikaaria ja konvulsiivne sünnikoop

* Mõningatel juhtudel on IRRide ja ISRIDe sümptomitest teatatud eraldiseisvate kõrvaltoimetena

Lapsed

Intravenoosne manustamine

Uuringus COV-2067 said ravi kasirivimabi ja imdevimabiga 98 noorukit vanuses ≥ 12 ja < 18 aastat ning 102 last vanuses ≥ 2 ja < 12 aastat. Uuringus RECOVERY said ravi kasirivimabi ja imdevimabiga 4 noorukit vanuses ≥ 12 kuni < 18 aastat. Nendes uuringutes täheldatud ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanud patsientidel täheldatuga.

Subkutaanne manustamine

Uuringus COV-2069 said ravi kasirivimabi ja imdevimabiga 66 noorukit vanuses ≥ 12 kuni < 18 aastat. Ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanud patsientidel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on manustatud nii kasirivimabi kui ka imdevimabi kuni 4000 mg annuseid. Sellest annusest suuremate annuste kohta andmed puuduvad.

Kasirivimabi ja imdevimabi üleannustamisel puudub teadaolevalt spetsiifiline antidoot. Üleannustamise ravi peab sisaldama üldiseid toetavaid meetmeid, sealhulgas elutähtsate näitajate jälgimist ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Immuunseerumid ja immunoglobuliinid, viirusvastased monoklonaalsed antikehad. ATC-kood: J06BD07

Toimemehhanism

Kasirivimab (IgG1 κ) ja imdevimab (IgG1 λ) on kaks rekombinantset inimese monoklonaalset antikeha, mille Fc piirkonnad on modifitseerimata. Kasirivimab ja imdevimab seonduvad SARS-CoV-2 ogavalgu retseptori seondumisdomeeni (*receptor binding domain*, RBD) mittekattuvate epitoopidega. See hoiab ära RBD seondumise inimese ACE2-retseptoriga, takistades seeläbi viiruse sisenemist rakkudesse.

In vitro viirusvastane aktiivsus

SARS-CoV-2 viiruse neutraliseerimisanalüüsis Vero E6 rakkudes neutraliseerisid kasirivimab, imdevimab ning kasirivimab ja imdevimab koos SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolaadi) EC₅₀ väärtustega vastavalt 37,4 pM (0,006 µg/ml), 42,1 pM (0,006 µg/ml) ja 31,0 pM (0,005 µg/ml).

Resistentsus

Esineb võimalik ravitoime kadumise risk viirusvariantide ilmnemise tõttu, mis on resistentsed koos manustatud kasirivimabi ja imdevimabi suhtes.

Hinnati kasirivimabi, imdevimabi ning koos manustatud kasirivimabi ja imdevimabi neutraliseerimisvõimet S-valgu variantide, sealhulgas teadaolevate murettekitavate/huvipakkuvate variantide, *in vitro* antikehade neutraliseeriva toime vältimise uuringutes tuvastatud variantide ja GISADist (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data*, ülemaailmne algatus gripiviiruse andmete jagamiseks) avalikult kättesaadavatel SARS-CoV-2 genoomi andmetel põhinevate variantide suhtes. Kasirivimabi ja imdevimabi neutraliseerimisvõime murettekitavate/huvipakkuvate variantide suhtes on toodud tabelis 6.

Tabel 6. Üksinda või koos manustatud kasirivimabi ja imdevimabi kasutamisel saadud pseudotüpeeritud viiruslaadsete partiklite (*pseudotyped virus-like particles*, VLP) neutraliseerimise andmed murettekitavate/huvipakkuvate* variantide täisjärjestuse või põhiliste SARS-CoV-2 S-valgu variandi asenduste puhul

Päritolu koos ogavalgu asendustega	Põhilised testitud asendused	Vähenenud tundlikkus koos manustatud kasirivimabi ja imdevimabi suhtes	Vähenenud tundlikkus üksinda manustatud kasirivimabi suhtes	Vähenenud tundlikkus üksinda manustatud imdevimabi suhtes
B.1.1.7 (alfa)	Täispikk S- Valk ^a	muutuseta ^e	muutuseta ^e	muutuseta ^e
B.1.351 (beeta)	Täispikk S- Valk ^b	muutuseta ^e	45-kordselt	muutuseta ^e
P.1 (gamma)	Täispikk S- Valk ^c	muutuseta ^e	418-kordselt	muutuseta ^e
B.1.617.2 (delta)	Täispikk S- Valk ^g	muutuseta ^e	muutuseta ^e	muutuseta ^e
B.1.617.2/AY.3 (delta)	L452R+T478K	muutuseta ^e	muutuseta ^e	muutuseta ^e
AY.1/AY.2. (delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	muutuseta ^e	9-kordselt	muutuseta ^e
AY 4.2 (delta)	Y145H+A222V+L452R+T478K	muutuseta ^e	muutuseta ^e	muutuseta ^e
B.1.427/B.1.429 (epsilon)	L452R	muutuseta ^e	muutuseta ^e	muutuseta ^e
B.1.526 (iota) ^f	E484K	muutuseta ^e	25-kordselt	muutuseta ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (kapa)	L452R+E484Q	muutuseta ^e	7-kordselt	muutuseta ^e
B.1.621/B.1.621.1 (müü)	R346K, E484K, N501Y	muutuseta ^e	23-kordselt	muutuseta ^e
C.37 (lambda)	L452Q+F490S	muutuseta ^e	muutuseta ^e	muutuseta ^e
B.1.1.529/BA.1 (omikron)	Täispikk S- Valk ^h	> 1013-kordselt	> 1732-kordselt	> 754-kordselt
BA.1.1 (omikron)	Täispikk S- Valk ⁱ	> 1461-kordselt	> 1336-kordselt	> 1109-kordselt
BA.2 (omikron) ^j	Täispikk S- Valk ^k	325-kordselt	> 1369-kordselt	264-kordselt
BA.2.12.1 (omikron) ^j	Täispikk S- Valk ^l	275-kordselt	> 702-kordselt	138-kordselt
BA.2.75 (omikron) ^j	Täispikk S- Valk ^m	881-kordselt	289-kordselt	> 1148-kordselt
BA.3 (omikron)	Täispikk S- Valk ⁿ	> 1457-kordselt	> 1259-kordselt	> 900-kordselt
BA.4/BA.5 (omikron) ^j	Täispikk S- Valk ^o	201-kordselt	> 653-kordselt	54-kordselt
BA.4.6 (omikron) ^j	Täispikk S- Valk ^p	> 1611-kordselt	> 687-kordselt	> 1148-kordselt
BQ.1 (omikron) ^j	Täispikk S- Valk ^q	> 1913-kordselt	> 1329-kordselt	> 1615-kordselt
BQ.1.1 (omikron) ^j	Täispikk S- Valk ^r	> 1368-kordselt	> 1171-kordselt	> 1377-kordselt
XBB (omikron) ^j	Täispikk S- Valk ^s	> 1368-kordselt	> 1171-kordselt	> 1377-kordselt

- ^a Testiti kogu variandi B.1.1.7 (alfa) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.
- ^b Testiti kogu variandi B.1.351 (beeta) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.
- ^c Testiti kogu variandi P.1 (gamma) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.
- ^d AY.1 puhul: testiti kogu variandi ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.
- ^e Muutuseta: tundlikkuse ≤ 5 -kordne vähenemine.
- ^f Kõik ioota tüve isolaadid ei sisalda asendust E484K (seisuga veebruar 2021).
- ^g Testiti kogu variandi B.1.617.2 (delta) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.
- ^h Testiti kogu variandi B.1.1.529/BA.1 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: 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.
- ⁱ Testiti kogu variandi BA.1.1 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, R346K, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.
- ^j Toodud väärtused väljendavad vähemalt 3 paralleelkatse geomeetrilist keskmist.
- ^k Testiti kogu variandi BA.2 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19I, del24-26, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.
- ^l Testiti kogu variandi BA. 2.12.1 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452Q, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, S704L, N764K, D796Y, Q954H, N969K.
- ^m Testiti kogu variandi BA.2.75 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, K147E, W152R, F157L, I210V, V213G, G257S, G339H, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.
- ⁿ Testiti kogu variandi BA.3 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: A67V, H69del, V70del, T95I, G142D, V143del, Y144del, Y145del, N211del, L212I, G339D, S371F, S373P, S375F, D405N, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.
- ^o Testiti kogu variandi BA.4/BA.5 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variantidel BA.4 ja BA.5 on identsed S-valgu järjestused. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.
- ^p Testiti kogu variandi BA.4.6 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.
- ^q Testiti kogu variandi BQ.1 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.
- ^r Testiti kogu variandi BQ.1.1 (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.
- ^s Testiti kogu variandi XBB (omikron) ogavalku ekspresseerivat pseudotüpeeritud VLP-d. Variandis leiduvad järgmised muutused võrreldes metsikut tüüpi ogavalguga: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, V83A, G142D, Y144-, H146Q, Q183E, V213E, G339H, R346T, L368I, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, V445P, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, F486S, F490S, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

*Haiguste kontrolli- ja ennetuskeskuste poolt määratletud murettekitavad/huvipakkuvad variandid (CDC, 2021) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>

Tabelis 7 on toodud põhjalik loetelu murettekitavatest/huvipakkuvatest autentsetest SARS-CoV-2 variantidest, mille tundlikkust hinnati üksinda ja koos manustatud kasirivimabi ja imdevimabi suhtes.

Tabel 7. Üksinda või koos manustatud kasirivimabi ja imdevimabi kasutamisel saadud neutraliseerimise andmed autentsete murettekitavate/huvipakkuvate SARS-CoV-2 variantide puhul

Päritolu koos ogavalgu asendusega	Vähenenud tundlikkus koos manustatud kasirivimabi ja imdevimabi suhtes	Vähenenud tundlikkus üksinda manustatud kasirivimabi suhtes	Vähenenud tundlikkus üksinda manustatud imdevimabi suhtes
B.1.1.7 (alfa)	muutuseta ^a	muutuseta ^a	muutuseta ^a
B.1.351 (beeta)	muutuseta ^a	5-kordselt	muutuseta ^a
P.1 (gamma)	muutuseta ^a	> 371-kordselt	muutuseta ^a
AY.1 (delta)	muutuseta ^a	muutuseta ^a	muutuseta ^a
B.1.617.1 (kapa)	muutuseta ^a	6-kordselt	muutuseta ^a
B.1.617.2 (delta)	muutuseta ^a	muutuseta ^a	muutuseta ^a
C.37 (lambda)	muutuseta ^a	muutuseta ^a	muutuseta ^a
B.1.621 (müü)	muutuseta ^a	muutuseta ^a	muutuseta ^a
BA.2 (omikron)	513-kordselt	> 531-kordselt	1028-kordselt
BA.2.12.1 (omikron)	239-kordselt	> 531-kordselt	1081-kordselt
BA.4 (omikron)	617-kordselt	> 1191-kordselt	473-kordselt

^a Muutuseta: tundlikkuse ≤ 5 -kordne vähenemine.

Kliiniline efektiivsus

COVID-19 ravi

COV-2067 – täiskasvanute kohort (vanuses ≥ 18 aastat)

COV-2067 oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga kliiniline uuring, mis hindas kasirivimabi ja imdevimabi kasutamist COVID-19 (sümptomaatiline haigus, kus SARS-CoV-2 tuvastamiseks kasutati kvantitatiivset pöördtranskriptsiooni polümeraasi ahelreaktsiooni [RT-qPCR]) raviks isikutel, kes ei vajanud lisahapnikku ja kellel oli suurenenud risk raske haiguse tekkeks.

Selle uuringu III faasi kohordis 1 randomiseeriti eelnevalt SARS-CoV-2 vastu vaksineerimata uuritavad 7 päeva jooksul pärast sümptomite ilmnemist 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi ($n = 1347$), 1200 mg kasirivimabi ja 1200 mg imdevimabi ($n = 2036$) või platseebo ($n = 2009$) ühekordse intravenoosse infusiooni rühma.

III faasi kohorti 1 kuulunud isikutel esines vähemalt üks uuringuplaanis loetletud raske COVID-19 riskifaktor (riskifaktorid olid vanus üle 50 aasta, rasvumus, mida määratletakse kui kehamassiindeks [KMI] $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, kardiovaskulaarne haigus, sh hüpertensioon, krooniline kopsuhaigus, sh astma, 1. ja 2. tüüpi suhkurtõbi, krooniline neeruhaigus, sh dialüüsi vajav seisund, krooniline maksahaigus, rasedus ja immunosupressioon).

Vanuse mediaan oli 50 aastat (13,1% uuritavatest olid 65-aastased või vanemad) ja 51,4% uuritavatest olid naised. Ravieelsed demograafilised ja haigustunnused olid kasirivimabi ja imdevimabi ravirühma ning platseeborühma vahel hästi tasakaalustatud.

Esmane tulemusnäitaja oli uuritavate osakaal, kellel esines 29 päeva jooksul ≥ 1 COVID-19-ga seotud hospitaliseerimine või igal põhjusel surm.

Tabel 8. Esmase tulemusnäitaja III faasi tulemuste kokkuvõte uuringust COV-2067

	1200 mg i.v. n = 1192	Platseebo n = 1193	2400 mg i.v. n = 1812	Platseebo n = 1790
Patsiendid mFAS-is, kellel esines 29 päeva jooksul ≥ 1 COVID-19-ga seotud hospitaliseerimine või surm				
Riski vähenemine	72,5% ($p \leq 0,0001$)		70,9% ($p < 0,0001$)	
Juhtudega patsientide arv	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: modifitseeritud täielikku analüüsikogumisse kuulusid uuritavad, kellel oli randomiseerimise ajal ninaneelukaapest saadud positiivne SARS-CoV-2 RT-qPCR testitulemus ja vähemalt üks raske COVID-19 riskifaktor.

Aja mediaan sümptomite taandumiseni, mis registreeriti uuringuspetsiifilisse igapäevasesse sümptomite päevikusse, vähenes 13 päevalt platseebo kasutamisel 10 päevani kasirivimabi ja imdevimabi mõlema annuse puhul ($p < 0,0001$).

COV-2067 – laste kohort (vanuses < 18 aastat)

Selle uuringu kohordis 2 randomiseeriti 206 alla 18-aastast uuritavat, kellel esines vähemalt üks raske COVID-19 riskifaktor, saama ühekordse intravenoosse infusioonina kasirivimabi ja imdevimabi annuses 1200 mg (või kehakaalupõhises annuses; $n = 129$), kasirivimabi ja imdevimabi annuses 2400 mg (või kehakaalupõhises annuses; $n = 75$) või platseebot ($n = 2$). Pärast eelnevalt määratletud vaheanalüüsi täiskasvanud patsientidel platseeborühm likvideeriti.

Vanuse mediaan oli 11 aastat (50% uuritavatest olid alla 12-aastased).

Efektiivsuse tulemusnäitajad olid kirjeldavad ja neid hinnati uuritavatel, kellel oli randomiseerimise ajal ninaneelukaapest saadud positiivne SARS-CoV-2 RT-qPCR testi tulemus. Laste kohordis ei esinenud surmajuhte ega COVID-19-ga seotud hospitaliseerimisi.

RECOVERY

RECOVERY on käimasolev mitmekeskuseline randomiseeritud platseebokontrolliga avatud platvormuuring, mis hindab COVID-19-ga hospitaliseeritud isikute potentsiaalsete ravivõimaluste efektiivsust ja ohutust. Uuringusse RECOVERY kaasati hospitaliseeritud uuritavad, kes ei saanud hapnikravi, said väikese või suure voolukiirusega hapnikravi, mitteinvasiivset või invasiivset ventilatsiooni või ECMOt. Selles uuringus randomiseeriti 9785 isikut Ühendkuningriigis (ÜK) saama ühe 4000 mg kasirivimabi ja 4000 mg imdevimabi intravenoosse infusiooni pluss tavaravi ($n = 4839$) või ainult tavapärase standardravi ($n = 4946$; edaspidi viidatud kui ainult tavaravi). Uuritavad võisid lisaks tavapärasele standardravile saada 0...4 ravi.

Uuritavatel oli kliiniliselt kahtlustatav või laboratoorselt kinnitatud SARS-CoV-2 infektsioon ning nad kaasati uuringusse sõltumata respiratoorse toetuse vajadusest. Analüüsipopulatsioonide määratlemiseks kasutati ravieelseid seroloogiliste analüüside tulemusi.

Uuringu alguses oli keskmine vanus 62 aastat (30% uuritavatest olid 70-aastased või vanemad, kaasati 11 noorukit vanuses ≥ 12 kuni < 18 aastat) ja 63% uuritavatest olid meessoost. Ravieelsed demograafilised ja haigustunnused olid kasirivimabi ja imdevimabi ning ainult tavaravi rühmade vahel hästi tasakaalustatud. Uuritavad kaasati uuringusse siis, kui ÜK-s oli domineeriv B.1.1.7 (alfa) variant. Respiratoorset toetust vajanud uuritavatest 7% ei saanud lisahapnikku, 61% said hapnikravi, 26% mitteinvasiivset ventilatsiooni ja 6% invasiivset ventilatsiooni (sealhulgas 17 uuritavat ECMOt). Uuringu alguses seronegatiivsetest uuritavatest 10% ei saanud ravieelselt lisahapnikku, 66% said hapnikravi, 21% mitteinvasiivset ventilatsiooni ja 2% invasiivset ventilatsiooni (sealhulgas üks uuritav ECMOt). Ligikaudu 94% kõigist randomiseeritud uuritavatest said baas-standardravi osana kortikosteroide.

Esmane tulemusnäitaja oli 28 päeva üldine suremus kõigi randomiseeritud isikute seas, kes olid uuringu alguses seronegatiivsed. Tulemused on esitatud tabelis 9.

Tabel 9. Uuringu RECOVERY esmase tulemusnäitaja tulemuste kokkuvõte

	4000 mg kasirivimabi ja 4000 mg imdevimabi (intravenoosselt) pluss tavaravi	Ainult tavaravi
	n = 1633	n = 1520
28 päeva üldine suremus seronegatiivsete uuritavate seas		
Üldine suremus, uuritavate arv (%)	396 (24%)	452 (30%)
Määrade suhe (95% CI)	0,79 (0,69...0,91) (p = 0,0009)	

Seropositiivsete uuritavate seas oli 28 päeva üldine suremus kasirivimabi+imdevimabi rühmas 16% (410/2636) ja ainult tavaravi rühmas 15% (384/2636) (määrade suhe 1,09 [95% CI: 0,94; 1,25]).

Seronegatiivsete ≥ 80 -aastaste uuritavate seas oli 28 päeva üldine suremus 54,5% (126/231) ja 57,5% (134/233) vastavalt kasirivimabi+imdevimabi ja ainult tavaravi rühmas (määrade suhe 0,97 [95% CI: 0,76; 1,25]).

Teisese tulemusnäitaja statistiline testimine viidi läbi väljaspool hierarhiat ja seetõttu loetakse see kirjeldavaks.

Teisene tulemusnäitaja – haiglast elusana väljakirjutamine 28 päeva jooksul – oli sagedasem kogu randomiseeritud seronegatiivses populatsioonis, keda raviti kasirivimabi ja imdevimabiga, võrreldes ainult tavaravi saanutega (64% vs. 58%; määrade suhe 1,19 [95% CI: 1,09; 1,31]) 4 päeva lühema haiglaravi kestuse mediaaniga (13 päeva vs. 17 päeva).

Kogu randomiseeritud seronegatiivses populatsioonis, kes ei saanud uuringu alguses invasiivset mehaanilist ventilatsiooni, oli ravi kasirivimabi ja imdevimabiga seotud väiksema koondtulemusnäitajaks (invasiivne mehaaniline ventilatsioon või surm) progresseerumise riskiga (31% vs. 37%; riskisuhe 0,83 [95% CI: 0,75; 0,92]).

COV-2066

COV-2066 oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga kliiniline uuring, mis hindas kasirivimabi ja imdevimabi kasutamist nende COVID-19-ga hospitaliseeritud isikute raviks, kellel kasutati väikese voolukiirusega hapniku manustamise seadmeid (nt näomaski või ninakanüüli kaudu) või kellele ei manustatud lisahapnikku. Selles II/III faasi uuringus randomiseeriti 1197 isikut, kes said uuringu alguses positiivse SARS-CoV-2 RT-qPCR testitulemuse, vahekorras 1:1:1 saama ühe 1200 mg kasirivimabi ja 1200 mg imdevimabi (n = 406), 4000 mg kasirivimabi ja 4000 mg imdevimabi (n = 398) või platseebo (n = 393) intravenoosse infusiooni, kusjuures kõik kasirivimabi ja imdevimabi või platseebot saanud uuritavad said lisaks COVID-19 tavapärasest standardravi. Üldine valimi suurus oli oodatust väiksem varajase uuringu lõpetamise tõttu pärast mitmeid kuid püsinud madalaid värbamismäärasid. Üldiselt täheldati sarnaseid toimeid lisahapnikuta või väikese voolukiirusega hapnikku saanud patsientidel nii kasirivimabi ja imdevimabi 2400 mg kui kasirivimabi ja imdevimabi 8000 mg annuste puhul, näidates annuse mõju puudumist selles populatsioonis. Efektiivsusanalüüsi raames platseeborühmaga võrdlemiseks need annuserühmad ühendati.

Uuringu alguses oli vanuse mediaan 62 aastat (44% uuritavatest olid 65-aastased või vanemad) ja 54% uuritavatest olid meessoost, 43% uuritavatest olid seronegatiivsed, 48% olid seropositiivsed ja 9% seroloogiline staatus oli teadmata. Ravieelne respiratoorne toetus hõlmas 44% juhtudest lisahapniku

mittemanustamist ja 56% juhtudest väikese voolukiirusega hapniku manustamise seadmete kasutamist. Enne randomiseerimist said ligikaudu 33% uuritavatest baastavaravi osana remdesiviiri ja 50% said süsteemseid kortikosteroide. Ravieelsed demograafilised ja haigustunnused olid kasirivimabi ja imdevimabi rühma ning platseeborühma vahel hästi tasakaalustatud.

Esmane viroloogiline efektiivsuse tulemusnäitaja oli viiruskoormuse ($\log_{10}$ koopiat/ml) aegkaalutud keskmine (*time weighted average*, TWA) ööpäevane muutus uuringu algusest 7. päevani, mida mõõdeti RT-qPCR abil ninaneelu kaapeproovides uuritavatel, kes olid uuringu alguses seronegatiivsed ja said positiivse SARS-CoV-2 RT-qPCR testitulemuse. Ravi kasirivimabi ja imdevimabiga viis kombineeritud annuste rühmas vähimruutude (*least square*, LS) keskmise viiruskoormuse ($\log_{10}$ koopiat/ml) statistiliselt olulise vähenemiseni võrreldes platseeboga ($-0,28 \log_{10}$ koopiat/ml/ööpäevas kasirivimabi ja imdevimabi puhul; $p = 0,0172$).

Esmane kliiniline tulemusnäitaja oli uuritavate osakaal, kes surid või viidi üle mehaanilisele ventilatsioonile, positiivse SARS-CoV-2 RT-qPCR testitulemuse saanud uuritavate seas.

Ravi kasirivimabi ja imdevimabiga kombineeritud annuste rühmas viis nende suure viiruskoormusega uuritavate osakaalu vähenemiseni, kes surid või kes viidi üle mehaanilisele ventilatsioonile vahemikus 6. päevast kuni 29. päevani, kuid tulemusnäitaja ei saavutanud statistilist olulisust (suhtelise riski vähenemine [*relative risk reduction*, RRR] 25,5% [95% CI: -16,2%; 52,2%]; $p = 0,2048$).

Ravi kasirivimabi ja imdevimabiga kombineeritud annuste rühmas viis 47,1% RRR-ini (95% CI: 10,2%; 68,8%) seronegatiivsete uuritavate osakaalu osas, kes surid või viidi üle mehaanilisele ventilatsioonile vahemikus 6. päevast kuni 29. päevani.

Kõigi ≥ 80 -aastaste randomiseeritud seronegatiivsete uuritavate *post hoc* analüüsi põhjal oli üldine suremus 1. päevast kuni 29. päevani 18,1% (19/105 isikut) ja 30,0% (18/60 isikut) vastavalt kasirivimabi+imdevimabi rühmas (kombineeritud annused) ja platseeborühmas (riskisuhe 0,60 [95% CI: 0,34; 1,06]).

COVID-19 profülaktika

COV-2069 oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga kliiniline uuring, mis võrdles subkutaanselt manustatud 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi kasutamist platseeboga COVID-19 profülaktikaks sümptomaatiliste SARS-CoV-2 infektsiooniga isikute (indeksjuhud) leibkondadesse kuuluvatel asümptomaatilistel kontaktsetel. Isikud ei olnud eelnevalt SARS-CoV-2 vastu vaktsineeritud.

Uuritavad randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kasirivimabi ja imdevimabi või platseebot 96 tunni jooksul pärast indeksjuhult esimese positiivse SARS-CoV-2 testitulemuse (RT-qPCR) andnud proovi võtmist.

Randomiseeritud isikud, kellel oli algselt negatiivne SARS-CoV-2 RT-qPCR testitulemus, määrati kohorti A, ning positiivse SARS-CoV-2 RT-qPCR testitulemusega isikud määrati kohorti B.

Kohort A

Esmase analüüsi populatsioon koosnes uuritavatest, kes olid algselt SARS-CoV-2 RT-qPCR-negatiivsed ja seronegatiivsed. Esmasest efektiivsusanalüüsist jäeti välja isikud, kes olid seropositiivsed või kellel oli ebaselge algse seroloogilise analüüsi tulemus või see puudus.

Esmase analüüsi populatsiooni vanuse mediaan uuringu alguses oli 44 aastat (9% uuritavatest olid 65-aastased või vanemad) ja 54% uuritavatest olid naised. Ravieelsed demograafilised ja haigustunnused olid kasirivimabi ja imdevimabi ravirühma ning platseeborühma vahel hästi tasakaalustatud.

Esmane tulemusnäitaja oli uuritavate osakaal, kellel tekkis 29 päeva jooksul sümptomaatiline RT-qPCR testiga kinnitatud COVID-19. Kasirivimabi ja imdevimabi kasutamisel täheldati COVID-19 tekkeriski statistiliselt olulist vähenemist 81% võrra võrreldes platseeboga. Tundlikkuse analüüsis, milles osalesid kõik uuringueelselt RT-qPCR-negatiivsed patsiendid sõltumata algsest seroloogilisest staatusest, leiti, et COVID-19 arenemise risk vähenes kasirivimabi ja imdevimabiga ravimisel platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral, 82% võrra.

Tabel 10. Uuringu COV-2069 esmane analüüs, kohort A

	Kasirivimab ja imdevimab (1200 mg üksikannus)	Platseebo
Esmase analüüsi populatsioon: algselt seronegatiivsed	n = 753	n = 752
COVID-19 risk		
29 päeva jooksul (esmane tulemusnäitaja)		
Kohandamata riski vähenemine (kohandatud šansside suhe, p-väärtus) ¹	81% (0,17; p < 0,0001)	
Juhtudega isikute arv	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹ Usaldusvahemik (*confidence interval*, CI) koos p-väärtusega põhineb šansside suhtel (kasirivimabi ja imdevimabi rühm vs. platseeborühm), kasutades logistilise regressiooni mudelit koos ravirühma, vanuserühma (vanus aastates: ≥ 12 kuni < 50 ja ≥ 50) ja piirkonna (USA vs. väljaspool USA) fikseeritud kategooriaalsete mõjudega.

Kohort B

Esmase analüüsi populatsioon koosnes asümptomaatilistest uuritavatest, kes olid algselt SARS-CoV-2 RT-qPCR-positiivsed ja seronegatiivsed.

Esmase analüüsi populatsiooni vanuse mediaan uuringu alguses oli 40 aastat (11% uuritavatest olid 65-aastased või vanemad) ja 55% uuritavatest olid naised. Ravieelsed demograafilised ja haigustunnused olid kasirivimabi ja imdevimabi ravirühma ning platseeborühma vahel hästi tasakaalustatud.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli uuritavate osakaal, kellel tekkis 29 päeva jooksul RT-qPCR testiga kinnitatud COVID-19. Kasirivimabi ja imdevimabi kasutamisel vähenes COVID-19 tekkerisk 31% võrra võrreldes platseeboga. Tundlikkuse analüüsis, mis hõlmas kõiki algselt RT-qPCR-positiivseid isikuid sõltumata algsest seroloogilisest staatusest, ilmnas kasirivimabi ja imdevimabi kasutamisel RT-qPCR testiga kinnitatud COVID-19 riski vähenemine 35% võrra võrreldes platseeboga.

Tabel 11. Uuringu COV-2069 esmane analüüs, kohort B

	Kasirivimab ja imdevimab (1200 mg üksikannus)	Platseebo
Esmase analüüsi populatsioon: algselt seronegatiivsed	n = 100	n = 104
COVID-19 risk		
Üldine riski vähenemine 29 päeva jooksul (esmane tulemusnäitaja)		
Kohandamata riski vähenemine (kohandatud šansside suhe, p-väärtus) ¹	31% (0,54; p = 0,0380)	
Juhtudega isikute arv	29 (29%)	44 (42,3%)

¹ Usaldusvahemik (CI) koos p-väärtusega põhineb šansside suhtel (kasirivimabi ja imdevimabi rühm vs. platseeborühm), kasutades logistilise regressiooni mudelit koos ravirühma, vanuserühma (vanus aastates: ≥ 12 kuni < 50 ja ≥ 50) ja piirkonna (USA vs. väljaspool USA) fikseeritud kategooriaalsete mõjudega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kliinilistes uuringutes hinnatud intravenoosete (kummagi monoklonaalse antikeha 150...4000 mg) ja subkutaansete (kummagi monoklonaalse antikeha 300...600 mg) annuste vahemikus oli nii kasirivimabil kui ka imdevimabil lineaarne ja annusega proportsionaalne FK.

Kasirivimabi ja imdevimabi keskmise maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}), 0...28. päeva kontsentratsioonikõvera aluse pindala ($AUC_{0...28}$) ja 28. annustamisjärgse päeva kontsentratsiooni (C_{28}) väärtused olid võrreldavad nii pärast 1200 mg (kummagi monoklonaalse antikeha 600 mg) intravenoosse üksikannuse (vastavalt 182,7 mg/l, 1754,9 mg.ööpäev/l, 37,9 mg/l kasirivimabi puhul ja 181,7 mg/l, 1600,8 mg.ööpäev/l, 27,3 mg/l imdevimabi puhul) kui ka 1200 mg (kummagi monoklonaalse antikeha 600 mg) subkutaanse üksikannuse (vastavalt 52,5 mg/l, 1121,7 mg.ööpäev/l, 30,5 mg/l kasirivimabi puhul ja 49,2 mg/l, 1016,9 mg.ööpäev/l, 25,9 mg/l imdevimabi puhul) manustamist.

Kasirivimabi ja imdevimabi keskmise maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}), 0...28. päeva kontsentratsioonikõvera aluse pindala ($AUC_{0...28}$) ja 28. annustamisjärgse päeva kontsentratsiooni (C_{28}) väärtused olid pärast 8000 mg (kummagi monoklonaalse antikeha 4000 mg) intravenoosse üksikannuse manustamist patsientidele, kes vajasis lisahapnikku, vastavalt 1046 mg/l, 9280 mg.ööpäev/l, 165,2 mg/l kasirivimabi puhul ja 1132 mg/ml, 8789 mg.ööpäev/l, 136,2 mg/l imdevimabi puhul.

Intravenoosete ja subkutaansete raviskeemide kasutamisel kokkupuute-eelseks profülaktikaks üks kord kuus manustatava 300 mg kasirivimabi + 300 mg imdevimabi annuse korral pärast 600 mg kasirivimabi + 600 mg imdevimabi algannust (küllastusannus) on kasirivimabi ja imdevimabi prognoositud püsikontsentratsiooni minimaalse seerumikontsentratsiooni mediaan sarnane kasirivimabi ja imdevimabi 1200 mg subkutaanse üksikannuse (600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi) järgselt täheldatud keskmiste 29. päeva kontsentratsioonidega seerumis.

Imendumine

Kasirivimabi ja imdevimabi manustamisel intravenoosse üksikannusena saabub maksimaalne kontsentratsioon seerumis infusiooni lõpus. Kasirivimabi ja imdevimabi maksimaalse seerumikontsentratsiooni sabumise aja (T_{max}) mediaan (vahemik) pärast kummagi monoklonaalse antikeha 600 mg subkutaanse üksikannuse manustamist on vastavalt 6,7 (vahemik 3,4...13,6) päeva kasirivimabi ja 6,6 (vahemik 3,4...13,6) päeva imdevimabi puhul. Pärast kummagi monoklonaalse antikeha 600 mg subkutaanse üksikannuse manustamist oli kasirivimabi ja imdevimabi hinnanguline biosaadavus vastavalt 71,8% ja 71,7%.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal hinnatud kogu jaotusruumala oli kasirivimabi puhul 7,072 l ja imdevimabi puhul 7,183 l.

Biotransformatsioon

Eeldatakse, et sarnaselt inimese monoklonaalsete IgG1 antikehadega lagunevad kasirivimab ja imdevimab kataboolsete radade kaudu väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks samal viisil nagu endogeenne IgG.

Eritumine

Pärast kummagi monoklonaalse antikeha 600 mg annuse manustamist olid keskmised (5., 95. protsentiil) seerumi eliminatsiooni poolväärtusajad kasirivimabi ja imdevimabi puhul vastavalt 29,8 (16,4; 43,1) päeva ja 26,2 (16,9; 35,6) päeva. Kasirivimabi ja imdevimabi keskmised (5., 95. protsentiil) kliirensid olid vastavalt 0,188 (0,11; 0,30) ja 0,227 (0,15; 0,35).

Lisahapnikku vajanud hospitaliseeritud patsientide puhul olid pärast kummagi monoklonaalse antikeha 4000 mg annuse manustamist keskmised (5., 95. protsentiil) seerumi eliminatsiooni poolväärtusajad kasirivimabi puhul 21,9 (12,4; 36,9) päeva ja imdevimabi puhul 18,8 (11,7; 29,4) päeva. Kasirivimabi ja imdevimabi keskmised (5., 95. protsentiil) kliirensid olid vastavalt 0,303 (0,156; 0,514) ja 0,347 (0,188; 0,566).

Eakad

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei leitud, et vanus (18...96 aastat) on kasirivimabi ja imdevimabi farmakokineetika oluline kaasmuutuja.

Neerukahjustus

Kasirivimab ja imdevimab ei eritu oma molekulmassi (> 69 kDa) tõttu eeldatavasti olulisel määral neerude kaudu.

Maksakahjustus

Kasirivimab ja imdevimab ei eritu eeldatavasti olulisel määral maksa kaudu.

Lapsed

Kasirivimabi ja imdevimabi farmakokineetikat pärast intravenooset või subkutaanset manustamist on uuritud lastel alates sünnist kuni vanuseni < 18 aastat mittenakatunud isikutel, SARS-CoV-2 infektsiooniga mittehospitaalseeritud patsientidel või SARS-CoV-2 infektsiooniga isikute lähikontaktsetel ning SARS-CoV-2 infektsiooniga hospitaliseeritud patsientidel, kasutades populatsiooni farmakokineetikat. Tabelis 12 on toodud kasirivimabi ja imdevimabi farmakokineetilised omadused noorukitel ja lastel, kes ei vaja lisahapnikku.

Tabel 12. Kasirivimabi ja imdevimabi farmakokineetilised omadused noorukitel ja lastel, kes ei vaja lisahapnikku.

Parameeter	Kasirivimab	Imdevimab
Biosaadavus subkutaansel manustamisel (%)	~89	~86
Keskmine lõplik poolväärtusaeg (päevades) (90% CI)	35,5 (14; 57)	29,1 (16; 42,1)
Keskmine kliirens (l/ööpäev) (5.; 95. protsentiil)	0,125 (0,04; 0,23)	0,157 (0,06; 0,28)

Tabelis 1 soovitatud kehakaalupõhised intravenoossed annused patsientidele, kes ei vaja lisahapnikku, annavad noorukitel ja lastel eeldatavasti samasuguse ekspositsiooni nagu täiskasvanutel, kes saavad Ronapreve 1200 mg intravenooset annust (600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi).

Tabelis 13 on toodud prognoositav süsteemne ekspositsioon (C_{28} , C_{max} ja AUC_{d28}) pärast kasirivimabi ja imdevimabi soovitatavate annuste intravenooset manustamist noorukitele ja vähemalt 2-aastastele lastele kehakaaluga vähemalt 10 kg, kes ei vaja lisahapnikku.

Tabel 13. Kasirivimabi ja imdevimabi prognoositav süsteemne ekspositsioon noorukitel ning 2-aastastel ja vanematel lastel kehakaaluga ≥ 10 kg, kes ei vaja lisahapnikku.

Rühm	i.v. annus (ühe mAb kohta)	Ekspositsiooni mõõdikud	Kasirivimab (keskmine $\pm$ SD)	Imdevimab (keskmine $\pm$ SD)
Täiskasvanud ≥ 40 kg	600 mg i.v.	AUC_{d28} (mg/l ööpäevas)	1664,0 $\pm$ 451,2	1518,7 $\pm$ 410,6
		C_{28} (mg/l)	33,8 $\pm$ 12,2	27,5 $\pm$ 10,7

Rühm	i.v. annus (ühe mAb kohta)	Ekspositsiooni mõõdikud	Kasirivimab (keskmine ± SD)	Imdevimab (keskmine ± SD)
		C _{max} (mg/l)	166,2 ± 64,9	167,7 ± 64,5
Lapsed ≥ 20 kuni < 40 kg	270 mg i.v.	AUC _{d28} (mg/l ööpäevas)	1657,5 ± 303,4	1512,5 ± 271,5
		C ₂₈ (mg/l)	38,5 ± 8,2	31,6 ± 7,6
		C _{max} (mg/l)	151,4 ± 52,4	151,5 ± 51,8
Lapsed ≥ 10 kuni < 20 kg	155 mg i.v.	AUC _{d28} (mg/l ööpäevas)	1502,9 ± 251,3	1371,7 ± 224,4
		C ₂₈ (mg/l)	37,0 ± 6,7	30,6 ± 6,3
		C _{max} (mg/l)	133,4 ± 44,4	132,8 ± 43,6

AUC_{0...28} = aja-kontsentratsioonikõvera alune pindala 28-päevase perioodi jooksul pärast manustamist; C₂₈ = kontsentratsioon 28. päeval pärast ühekordset annust; C_{max} = maksimaalne (ülemmäär)kontsentratsioon 28-päevase perioodi jooksul pärast manustamist; i.v. = intravenoosne; mAb = monoklonaalne antikeha; SD = standardhälve.

Kasirivimabi ja imdevimabi farmakokineetikat lastel, kes vajavad lisahapnikku, ei ole kindlaks tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kasirivimabi ja imdevimabiga ei ole kartsinogeensuse, genotoksilisuse ega reproduktsioonitoksilisuse uuringuid läbi viidud. Antikehade, nagu kasirivimabi ja imdevimabi puhul ei ole genotoksilist ega kartsinogeenset toimet oodata. Kudede ristreaktiivsuse uuringutes kasirivimabi ja imdevimabiga, kus kasutati täiskasvanud inimeste ja ahvide kudesid ning inimloote kudesid, seondumist ei leitud.

Makaakidega läbi viidud toksilisuse uuringus täheldati mittekahjulikke maksaleide (ASAT-i ja ALAT-i aktiivsuse vähenemine mõõduv suurenemine).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Polüsorbaat 80 (E433)
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal: 2 aastat

1332 mg mitmeannuselised viaalid ühispakendis

Pärast viaali korgi esmast läbistamist: kui seda ei kasutata kohe, võib viaalis olevat ravimit säilitada kuni 16 tundi toatemperatuuril kuni 25 °C või kuni 48 tundi külmkapis (2 °C kuni 8 °C). Sellest erinevate ravimi säilitamisaegade ning -tingimuste eest vastutab kasutaja.

Lahjendatud lahus intravenoosseks manustamiseks

Viaalis olevat lahust tuleb enne manustamist lahjendada. Valmis infusioonilahus tuleb kohe ära kasutada. Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 20 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C) ja 72 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmis infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui intravenoosse infusiooni kotti hoitakse külmkapis, laske sellel soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 30 minuti jooksul enne manustamist.

Subkutaanseks manustamiseks kasutatavate süstalde säilitamine

Ettevalmistatud süstlad tuleb kohe ära kasutada. Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C) ja 72 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui ettevalmistamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui süstlaid hoitakse külmkapis, laske neil soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 10...15 minuti jooksul enne manustamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Mitte loksutada.

Hoida viaale originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ronapreve on saadaval 20 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist viaalides.

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg süste-/infusioonilahus, mitmeannuselised viaalid

Igas karbis on üks viaal, mis sisaldab kasirivimabi ja teine sisaldab imdevimabi:

Pakendis on kaks 20 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist ja butüülkummist punnkorgiga viaali; ühes viaalis on 11,1 ml lahust, mis sisaldab 1332 mg kasirivimabi, ja teises viaalis on 11,1 ml lahust, mis sisaldab 1332 mg imdevimabi.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ettevalmistamine intravenoosseks infusiooniks

Ronapreve peab ette valmistama tervishoiutöötaja, järgides aseptika nõudeid:

1. Võtke kasirivimabi ja imdevimabi viaalid külmkapist välja ja laske neil soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 20 minuti jooksul enne ettevalmistamist.
 - Ärge kuumutage.
 - Viaale ei tohi loksutada.

2. Enne manustamist tuleb kasirivimabi ja imdevimabi viaale visuaalselt kontrollida tahkete osakeste puudumise ja värvuse muutuse suhtes. Nimetatud muutuste täheldamisel tuleb viaal hävitada ja asendada uuega.
 - Viaalides olev lahus peab olema selge kuni kergelt pärleandav, värvitu kuni kahvatukollane.
3. Võtke eeltäidetud intravenoosse infusiooni kott (valmistatud polüvinüülkloriidist [PVC] või polüolefiinist [PO]), mis sisaldab 50 ml, 100 ml, 150 ml või 250 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust.
4. Tõmmake steriilse süstla ja nõela abil igast vastavast viaalist välja vajalik kogus kasirivimabi ja imdevimabi ning süstige eeltäidetud infusioonikotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust (vt lõik 4.2, tabelid 1, 2 ja 3).
5. Segage ravimit, infusioonikotti ettevaatlikult ümber pöörates. Mitte loksutada.
6. Ronapreve ei sisalda säilitusaineid ja seetõttu tuleb lahjendatud infusioonilahus manustada kohe.

Manustamine intravenoosse infusioonina

- Pange valmis infusiooniks vajalikud vahendid:
 - polüvinüülkloriidist (PVC), polüetüleenkattega (PE) PVC-st või polüüretaanist (PU) infusioonisüsteem;
 - 0,2 µm kuni 5 µm polüeetersulfoonist, polüsulfoonist või polüamiidist süsteemisene või lisatav filter intravenoosseks manustamiseks.
- Kinnitage infusioonisüsteem infusioonikoti külge.
- Eeltäitke infusioonisüsteem.
- Manustage kogu kotis olev infusioonilahus pumba abil või gravitatsioonimeetodil läbi intravenoosse infusioonisüsteemi, milles on steriilne 0,2 µm kuni 5 µm polüeetersulfoonist, polüsulfoonist või polüamiidist süsteemisene või lisatav filter intravenoosseks manustamiseks.
- Valmis infusioonilahust ei tohi manustada samaaegselt ühegi teise ravimpreparaadiga. Kasirivimabi ja imdevimabi kokkusobivus teiste intravenoossete lahuste või ravimpreparaatidega peale 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahuse ei ole teada.
- Pärast infusiooni lõppu loputage süsteem läbi 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega, et tagada vajaliku annuse manustamine.
- Pärast intravenooset infusiooni tuleb patsiente jälgida vastavalt kohalikule ravipraktikale.

Ettevalmistamine subkutaanseks süstimiseks

Võtke kasirivimabi ja imdevimabi viaal(id) külmkapist välja ja laske sel (neil) soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 20 minuti jooksul enne ettevalmistamist. Ärge kuumutage.

Viaale ei tohi loksutada.

Enne manustamist tuleb kasirivimabi ja imdevimabi viaali (viaale) visuaalselt kontrollida tahkete osakeste puudumise ja värvuse muutuse suhtes. Nimetatud muutuste täheldamisel tuleb viaal hävitada ja asendada uuega. Viaalides olev lahus peab olema selge kuni kergelt pärleandav, värvitu kuni kahvatukollane.

1. Ronapreve ettevalmistamisel tuleb kasutada sobivat arvu süstlaid (vt lõik 4.2, tabel 4). Varuge 3 ml või 5 ml *luer-lock* ühendusega polüpropüleenist süstlad ja 21G ülekandenõelad.
2. Tõmmake steriilse süstla ja nõela abil igast viaalist vastavasse süstlasse vajalik kogus kasirivimabi ja imdevimabi (vt lõik 4.2, tabel 4); 1200 mg kombineeritud koguannuse puhul kasutage kokku 4 süstalt ja 600 mg kombineeritud koguannuse puhul kokku 2 süstalt. Säilitage allesjäänud ravimit vastavalt lõigus 6.3 toodud juhiste.

3. Vahetage 21G ülekandenõel 25G või 27G subkutaaneks süstimiseks ettenähtud nõela vastu.
4. Ravim ei sisalda säilitusaineid ja seetõttu tuleb ettevalmistatud süstlad kohe ära kasutada. Kui ravimit ei ole võimalik kohe manustada, ärge säilitage ettevalmistatud kasirivimabi ja imdevimabi süstlaid kauem kui 72 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ega kauem kui 24 tundi toatemperatuuril kuni 25 °C. Kui ravim on olnud külmkapis, laske süstaldel soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 10...15 minuti jooksul enne manustamist.

Manustamine subkutaansete süstetena

- Ronapreve 1200 mg annuse (600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi) manustamiseks varuge 4 süstalt (vt lõik 4.2, tabel 4) ja valmistage ette subkutaaneks süstimiseks.
- Ronapreve 600 mg annuse (300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi) manustamiseks varuge 2 süstalt (vt lõik 4.2, tabel 4) ja valmistage ette subkutaaneks süstimiseks.
- Suure mahu tõttu tehke subkutaansed süstid järjestikku erinevatesse kehapiirkondadesse (reie ülaossa, õlavarre väliskülge või kõhupiirkonda, vältides 5 cm ala naba ümber ja taljapiirkonda).

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Süstalde ja muude teravate meditsiinitarvikute kasutamisel ja hävitamisel tuleb rangelt järgida alltoodud punkte:

- nõelu ja süstlaid ei tohi kunagi kasutada korduvalt;
- asetage kõik kasutatud nõelad ja süstlad teravate esemete konteinerisse (torkekindel ühekordselt kasutatav konteiner).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/21/1601/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. november 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi ja aadress

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – ühekordselt kasutatav

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ronapreve 300 mg + 300 mg süste-/infusioonilahus
casirivimabum / imdevimabum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks viaal sisaldab 300 mg/2,5 ml kasirivimabi (120 mg/ml).
Üks viaal sisaldab 300 mg/2,5 ml imdevimabi (120 mg/ml).

3. ABIAINED

Histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste-/infusioonilahus
300 mg/2,5 ml
2 viaali mahuga 2,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEED

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Intravenoosne või subkutaanne
i.v. manustamise puhul tuleb kasirivimabi ja imdevimabi manustada koos
s.c. manustamise puhul tuleb kasirivimabi ja imdevimabi manustada järjestikku
Ainult ühekordseks kasutamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. **Viaale ei tohi loksutada.** Hoida viaale välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/21/1601/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KASIRIVIMABI VIAALI ETIKETT – ühekordselt kasutatav viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ronapreve 300 mg + 300 mg süste-/infusioonilahus
casirivimabum
i.v./s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

300 mg/2,5 ml

6. MUU

Manustada koos imdevimabiga

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

IMDEVIMABI VIAALI ETIKETT – ühekordselt kasutatav viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEED

Ronapreve 300 mg + 300 mg süste-/infusioonilahus
imdevimabum
i.v./s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

300 mg/2,5 ml

6. MUU

Manustada koos kasirivimabiga

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – mitmeannuseline

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg süste-/infusioonilahus
casirivimabum / imdevimabum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks mitmeannuseline viaal sisaldab 1332 mg/11,1 ml kasirivimabi (120 mg/ml).
Üks mitmeannuseline viaal sisaldab 1332 mg/11,1 ml imdevimabi (120 mg/ml).

3. ABIAINED

Histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste-/infusioonilahus

1332 mg/11,1 ml

Kaks mitmeannuselist viaali mahuga 11,1 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEED

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Intravenoosne või subkutaanne

i.v. manustamise puhul tuleb kasirivimabi ja imdevimabi manustada koos

s.c. manustamise puhul tuleb kasirivimabi ja imdevimabi manustada järjestikku

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. **Viaale ei tohi loksutada.** Hoida viaale välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/21/1601/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KASIRIVIMABI VIAALI ETIKETT – mitmeannuseline viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEED

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg süste-/infusioonilahus
casirivimabum
i.v./s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1332 mg/11,1 ml

6. MUU

Manustada koos imdevimabiga

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

IMDEVIMABI VIAALI ETIKETT – mitmeannuseline viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEED

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg süste-/infusioonilahus
imdevimabum
i.v./s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1332 mg/11,1 ml

6. MUU

Manustada koos kasirivimabiga

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ronapreve 300 mg + 300 mg süste-/infusioonilahus

kasirivimab ja imdevimab (*casirivimabum, imdevimabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ronapreve ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ronapreve manustamist
3. Kuidas Ronaprevet teile manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ronaprevet säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ronapreve ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Ronapreve

Ronapreve koosneb toimeainetest kasirivimabist ja imdevimabist. Kasirivimab ja imdevimab on teatud tüüpi valgud, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks.

Milleks Ronaprevet kasutatakse

Ronaprevet kasutatakse COVID-19 raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 10 kg, kes ei vaja COVID-19 raviks hapnikku ning kellel on arsti hinnangul suurenenud risk raske haiguse tekkeks.

Ronaprevet kasutatakse COVID-19 raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes vajavad COVID-19 raviks hapnikku ning kellel on negatiivne COVID-19 vastaste antikehade (valgud, mis on osa organismi kaitsesüsteemist) testitulemus.

Ronaprevet kasutatakse COVID-19 ennetamiseks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 40 kg.

Kuidas Ronapreve toimib

Ronapreve kinnitub koroonaviiruse pinnal oleva valgu (ogavalgu) külge. See peatab viiruse tungimise rakkudesse ja leviku rakkude vahel.

2. Mida on vaja teada enne Ronapreve manustamist

Ronaprevet ei tohi teile manustada

- kui olete kasirivimabi, imdevimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Rääkige oma arstile või meditsiiniõele niipea kui võimalik, kui see kehtib teie kohta.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- See ravim võib põhjustada allergilisi reaktsioone või infusioonile või süstimisele järgnevaid reaktsioone. Nende reaktsioonide nähud on loetletud lõigus 4. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib ükskõik milline neist nähtudest või sümptomitest.
- Ravim sisaldab 2,5 mg polüsorbaat 80 ühes kasirivimabi 300 mg/2,5 ml viaalis ja ühes imdevimabi 300 mg/2,5 ml viaalis, mis vastab 1 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil või teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

Lapsed ja noorukid

- Ravimit ei tohi manustada lastele vanuses alla 2 aasta ega lastele, kehakaaluga vähem kui 10 kg.
- Seda ravimit ei tohi manustada alla 12-aastastele lastele või vähem kui 40 kg kaaluvatele noorukitele, kes vajavad COVID-19 raviks hapnikku.
- Ravimit ei tohi manustada COVID-19 ennetamiseks alla 12-aastastele lastele ega noorukitele, kehakaaluga vähem kui 40 kg.

Muud ravimid ja Ronapreve

Enne Ronapreve saamist teatage ravimit manustavale arstile või meditsiiniõele mis tahes muudest ravimitest, mida te kasutate või olete hiljuti kasutanud.

Pärast Ronapreve saamist:

- öelge arstile, meditsiiniõele või apteekrile, et olete saanud seda ravimit COVID-19 raviks või ennetamiseks;
- kui te saate COVID-19 vaktsiini, öelge arstile, meditsiiniõele või apteekrile, et olete saanud seda ravimit.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, öelge seda oma arstile või meditsiiniõele.

- See on vajalik, sest veel ei ole piisavalt andmeid, et olla kindel ravimi raseduse ajal kasutamise ohutuses.
- Seda ravimit manustatakse ainult juhul, kui ravist saadav võimalik kasu ületab võimalikud ohud emale ja sündimata lapsele.

Kui te imetate, öelge seda oma arstile või meditsiiniõele.

- See on vajalik, sest veel ei ole teada, kas ravim eritub rinnapiima või milline võib olla selle mõju lapsele või rinnapiima tootmisele.
- Arst aitab teil otsustada, kas jätkata imetamist või alustada ravi selle ravimiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Selle ravimi kasutamisel ei ole oodata mõju autojuhtimise võimele.

3. Kuidas Ronaprevet teile manustatakse

Kui palju ravimit manustatakse?

Soovitav annus COVID-19 raviks sõltub teie kehakaalust ja haiguse raskusest.

Soovitav annus COVID-19 raviks täiskasvanutele, noorukitele ja lastele, kes ei vaja hapnikravi, on:

- 155 mg kasirivimabi ja 155 mg imdevimabi patsientidele kehakaaluga 10 kg kuni vähem kui 20 kg;
- 270 mg kasirivimabi ja 270 mg imdevimabi patsientidele kehakaaluga 20 kg kuni vähem kui 40 kg;
- 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi patsientidele kehakaaluga vähemalt 40 kg.

Soovitav annus COVID-19 raviks hapnikravi vajavatele täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 40 kg on 4000 mg kasirivimabi ja 4000 mg imdevimabi.

Soovitav annus COVID-19 ennetamiseks täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 40 kg on 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi.

Soovitav annus COVID-19 kestvaks ennetamiseks täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 40 kg on 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi algannusena, millele järgneb 300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi korduvate annuste manustamine iga nelja nädala järel.

Kuidas seda ravimit manustatakse?

Kasirivimabi ja imdevimabi võib manustada koos ühe veeniinfusioonina (veeni tilgutamine) 20 minuti kuni 2 tunni jooksul. Hapnikravi mitte vajavatele patsientidele alates 12 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 40 kg võib seda ravimit manustada ka erinevatesse kehapiirkondadesse vahetult üksteise järel tehtavate nahaaluste süstetena, kui infusiooni tõttu ravi hilineks. Arst või meditsiiniõde otsustab, kui kaua teid pärast ravimi manustamist jälgitakse. See on vajalik juhaks, kui tekivad kõrvaltoimed.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Ronapreve kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kui teil tekib infusiooni ajal või pärast infusiooni ükskõik milline allpool loetletud allergilise reaktsiooni või infusiooniga seotud reaktsiooni nähtudest, teatage sellest kohe oma arstile. Vajalikuks võib osutada infusiooni kiiruse aeglustamine, infusiooni katkestamine või lõpetamine, samuti võite vajada sümptomite raviks teisi ravimeid. Allergilise reaktsiooni või infusiooniga seotud reaktsioonide nähud või sümptomid võivad olla järgmised:

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st

- iiveldus;
- külmavärinad;
- pearinglus;
- õhetus;
- sügelus;

- ebanormaalselt kiire hingamine;
- lööve.

Harv: võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st

- raske allergiline reaktsioon (anafülaksia);
- allergilised reaktsioonid;
- sügelev lööve.

Teised kõrvaltoimed, millest on teatatud (esinemissagedus teadmata):

- minestus, millega võivad kaasneda lihasspasmid või -tõmbused.

Nahaaluse (subkutaanse) süstimise järel tekkivad reaktsioonid

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib ükskõik milline allpool loetletud süstimisele järgneva reaktsiooni nähtudest.

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st

- punetuse, verevalumi, turse, valu või sügeleva lööbe teke süstekohas.

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st

- peeringlus;
- lümfisõlmede suurenemine süstekoha läheduses.

Harv: võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st

- sügelus.

Teised kõrvaltoimed, millest on teatatud (esinemissagedus teadmata):

- minestus, millega võivad kaasneda lihasspasmid või -tõmbused.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ronaprevet säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „Kõlblik kuni“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ronaprevet säilitavad tervishoiutöötajad haiglas või kliinikus järgmistes tingimustes:

- **Enne kasutamist** tuleb avamata Ronapreve kontsentreeritud lahust hoida külmkapis kuni kasutamise päevani. Enne lahjendamist peab kontsentreeritud lahusel laskma soojeneda toatemperatuurini.
- Ronapreve tuleb manustada kohe **pärast lahjendamist**. Vajadusel võib lahjendatud lahust sisaldavaid infusioonikotte hoida kuni 72 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või kuni 20 tunni jooksul toatemperatuuril kuni 25 °C. Kui ravimit hoitakse külmkapis, laske infusioonilahusel soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 30 minuti jooksul enne manustamist.

- Ettevalmistatud süstlad tuleb kohe ära kasutada. Vajadusel võib ettevalmistatud süstlaid hoida kuni 72 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või kuni 24 tunni jooksul toatemperatuuril kuni 25 °C. Kui ravimit hoitakse külmkapis, laske süstaldel soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 10...15 minuti jooksul enne manustamist.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtavaid osakesi või värvuse muutust.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ronapreve sisaldab

- Toimeained on kasirivimab ja imdevimab. Üks 6 ml ühekordselt kasutatav viaal sisaldab 300 mg kasirivimabi või 300 mg imdevimabi.
- Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos ja süstevesi.

Kuidas Ronapreve välja näeb ja pakendi sisu

Ronapreve on süste-/infusioonilahus. See on selge kuni kergelt pärlendav ja värvitu kuni kahvatukollane lahus ning saadaval karpides, mis sisaldavad 2 viaali pakendis, ühes viaalis on kasirivimab ja teises imdevimab.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele. Lisateabe saamiseks lugege palun ravimi omaduste kokkuvõtet.

Juhised tervishoiutöötajatele

Ronapreve 300 mg + 300 mg süste-/infusioonilahus

Kasirivimabi ja imdevimabi tuleb manustada koos intravenoosse infusioonina (pärast lahjendamist) või järjestikuste subkutaansete süstetena

Kasirivimab:

Üks ühekordselt kasutatav viaal sisaldab 300 mg kasirivimabi 2,5 ml-s (120 mg/ml) selges kuni kergelt pärlemdavas ja värvitus kuni kahvatukollases lahuses.

Imdevimab:

Üks ühekordselt kasutatav viaal sisaldab 300 mg imdevimabi 2,5 ml-s (120 mg/ml) selges kuni kergelt pärlemdavas ja värvitus kuni kahvatukollases lahuses.

Ravi ja profülaktika kokkuvõte

Ronapreve on näidustatud:

- COVID-19 raviks täiskasvanutele, noorukitele ja lastele alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 10 kg, kes ei vaja lisahapnikku ning kellel on suurenenud risk raske COVID-19 tekkeks.
- COVID-19 raviks täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes saavad lisahapnikku ja kellel on negatiivne SARS-CoV-2 antikehade testi tulemus.
- COVID-19 ennetamiseks täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 40 kg.

Sõltuvalt kehakaalust ja kliinilisest näidustusest on soovitatav annus:

- 155 mg kasirivimabi ja 155 mg imdevimabi või
- 270 mg kasirivimabi ja 270 mg imdevimabi või
- 300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi või
- 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi või
- 4000 mg kasirivimabi ja 4000 mg imdevimabi.

Ettevalmistus intravenoosse infusiooni manustamiseks

Ronapreve kontsentreeritud lahus tuleb lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahusega aseptilistes tingimustes. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

1. Võtke kasirivimabi ja imdevimabi viaalid külmkapist välja ja laske neil soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 20 minuti jooksul enne ettevalmistamist. Ärge kuumutage. Viaale ei tohi loksutada.
2. Enne manustamist tuleb kasirivimabi ja imdevimabi viaale visuaalselt kontrollida tahkete osakeste puudumise ja värvuse muutuse suhtes. Nimetatud muutuste täheldamisel tuleb viaal hävitada ja asendada uuega.
 - Viaalides olev lahus peab olema selge kuni kergelt pärlemdav, värvitu kuni kahvatukollane.
3. Võtke eeltäidetud intravenoosse infusiooni kott (mis on tehtud polüvinüülkloriidist [PVC] või polüolefiinist [PO]), mis sisaldab 50 ml, 100 ml, 150 ml või 250 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust.

4. Tõmmake steriilse süstla ja nõela abil igast vastavast viaalist välja vajalik kogus kasirivimabi ja imdevimabi ning süstige eeltäidetud infusioonikotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust (vt tabelid 1 ja 2).
5. Segage ravimit, infusioonikotti ettevaatlikult ümber pöörates. Mitte loksutada.
6. Ravim ei sisalda säilitusaineid ja seetõttu tuleb lahjendatud infusioonilahus kohe ära kasutada.
 - Kui ravimit ei ole võimalik kohe manustada, ärge säilitage lahjendatud kasirivimabi ja imdevimabi infusioonilahust kauem kui 72 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või kauem kui 20 tundi toatemperatuuril kuni 25 °C. Kui ravim on olnud külmkapis, laske infusioonilahusel soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 30 minuti jooksul enne manustamist.

Tabel 1. Soovitavad lahjendamise ja intravenoosse infusiooni juhised 155 mg kasirivimabi ja 155 mg imdevimabi, 270 mg kasirivimabi ja 270 mg imdevimabi, 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi või 300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi puhul

Näidustus	Eeltäidetud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuse koti suurus	Ronapreve annus	Ühe annuse kogumaht	Kogus, mis tuleb vastavatest viaalidest välja tõmmata ja süstida koosmanustamiseks ühte 50...250 ml eeltäidetud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuse kotti	Minimaalne infusiooniaeg
Ravi (patsiendid kehakaaluga 10 kg kuni vähem kui 20 kg, kes ei saa lisahapnikku)	50 ml, 100 ml, 150 ml	155 mg kasirivimabi ja 155 mg imdevimabi	2,6 ml	1,3 ml ühest kasirivimabi 300 mg ühekordselt kasutatavast viaalist 1,3 ml ühest imdevimabi 300 mg ühekordselt kasutatavast viaalist	2 tundi
Ravi (patsiendid kehakaaluga 20 kg kuni vähem kui 40 kg, kes ei saa lisahapnikku)	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	270 mg kasirivimabi ja 270 mg imdevimabi	4,6 ml	Kokku 2,3 ml kasirivimabi 300 mg ühekordselt kasutatavatest viaalidest Kokku 2,3 ml imdevimabi 300 mg ühekordselt kasutatavatest viaalidest	2 tundi
Ravi (patsiendid kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes ei saa lisahapnikku), kokkupuutejärgne profülaktika (üksikannus), kokkupuute-eelne profülaktika (algannus)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi	10 ml	2,5 ml kahest kasirivimabi 300 mg ühekordselt kasutatavast viaalist 2,5 ml kahest imdevimabi 300 mg ühekordselt kasutatavast viaalist	20 minutit
	250 ml				30 minutit
Kokkupuute-eelne profülaktika (korduvannus)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimabi ja	5 ml		20 minutit

Näidustus	Eeltäidetud 9 mg/ml (0,9%) naatrium- kloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusiooni- lahuse koti suurus	Ronapreve annus	Ühe annuse kogumaht	Kogus, mis tuleb vastavatest viaalidest välja tõmmata ja süstida koosmanustamiseks ühte 50...250 ml eeltäidetud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuse kotti	Minimaalne infusiooniaeg
	250 ml	300 mg imdevimabi		2,5 ml ühest kasirivimabi 300 mg ühekordselt kasutatavast viaalist 2,5 ml ühest imdevimabi 300 mg ühekordselt kasutatavast viaalist	30 minutit

Tabel 2. Soovitavad lahjendamise ja intravenoosse infusiooni juhised 4000 mg kasirivimabi ja 4000 mg imdevimabi puhul

Näidustus	Eeltäidetud 9 mg/ml (0,9%) naatrium- kloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuse koti suurus	Ronapreve annus	Ühe annuse kogumaht	Kogus, mis tuleb vastavatest viaalidest välja tõmmata ja süstida koosmanustamiseks ühte 50...250 ml eeltäidetud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuse kotti	Minimaalne infusiooniaeg
Ravi (patsiendid, kes saavad lisahapnikku)	250 ml*	4000 mg kasirivimabi ja 4000 mg imdevimabi	66,6 ml	Kokku 33,3 ml kasirivimabi 300 mg ühekordselt kasutatavatest viaalidest Kokku 33,3 ml imdevimabi 300 mg ühekordselt kasutatavatest viaalidest	1 tund

* Enne kasirivimabi ja imdevimabi lisamist tuleb kotist välja tõmmata ja minema visata 66,6 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahust.

Manustamine intravenoosse infusioonina

Ronapreve infusioonilahust manustab väljaõppinud tervishoiutöötaja, järgides aseptika nõudeid.

- Pange valmis infusiooniks vajalikud vahendid:
 - polüvinüülkloriidist (PVC), polüetüleenkattega (PE) PVC-st või polüüretaanist (PU) infusioonisüsteem;
 - 0,2 µm kuni 5 µm polüetersulfoonist, polüsulfoonist või polüamiidist süsteemisene või lisatav filter intravenoosseks manustamiseks.
- Kinnitage infusioonisüsteem infusioonikoti külge.
- Eeltäitke infusioonisüsteem.

- Manustage kogu kotis olev infusioonilahus pumba abil või gravitatsioonimeetodil läbi intravenoosse infusioonisüsteemi, milles on steriilne 0,2 µm kuni 5 µm polüetersulfoonist, polüsulfoonist või polüamiidist süsteemisine või lisatav filter intravenoosseks manustamiseks.
- Infusioon manustatakse 20 minuti kuni 2 tunni jooksul. Kui patsiendil tekivad infusiooniga seotud reaktsioonid või muud kõrvaltoimed, võib infusiooni kiirust aeglustada, infusiooni katkestada või lõpetada.
- Valmis infusioonilahust ei tohi manustada samaaegselt ühegi teise ravimpreparaadiga. Kasirivimabi ja imdevimabi kokkusobivus teiste intravenoossete lahuste või ravimpreparaatidega peale 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahuse on teadmata.
- Pärast infusiooni lõppu loputage süsteem läbi 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega, et tagada vajaliku annuse manustamine.

Ettevalmistus subkutaanseks süstimiseks

Võtke kasirivimabi ja imdevimabi viaal(id) külmkapist välja ja laske neil soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 20 minuti jooksul enne ettevalmistamist. Ärge kuumutage. Viaale ei tohi loksutada.

Enne manustamist tuleb kasirivimabi ja imdevimabi viaale visuaalselt kontrollida tahkete osakeste puudumise ja värvuse muutuse suhtes. Nimetatud muutuste täheldamisel tuleb viaal hävitada ja asendada uuega. Viaalides olev lahus peab olema selge kuni kergelt pärldav, värvitu kuni kahvatukollane.

1. Ronapreve ettevalmistamisel tuleb kasutada sobivat arvu süstlaid (vt tabel 3). Varuge 3 ml või 5 ml *luer-lock* ühendusega polüpropüleenist süstlad ja 21G ülekandenõelad.
2. Tõmmake steriilse süstla ja nõela abil igast viaalist vastavasse süstlasse vajalik kogus kasirivimabi ja imdevimabi (vt tabel 3); 1200 mg kombineeritud koguannuse puhul kasutage 4 süstalt ja 600 mg kombineeritud koguannuse puhul 2 süstalt. Säilitage allesjäänud ravimit vastavalt juhiste.
3. Vahetage 21G ülekandenõel 25G või 27G subkutaanseks süstimiseks ettenähtud nõela vastu.
4. Ravim ei sisalda säilitusaineid ja seetõttu tuleb ettevalmistatud süstlad kohe ära kasutada. Kui ravimit ei ole võimalik kohe manustada, ärge säilitage ettevalmistatud kasirivimabi ja imdevimabi süstlaid kauem kui 72 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või kauem kui 24 tundi toatemperatuuril kuni 25 °C. Kui ravim on olnud külmkapis, laske süstaldel soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 10...15 minuti jooksul enne manustamist.

Tabel 3. 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi või 300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi ettevalmistamine subkutaansiks süstimiseks

Näidustus	Ronapreve annus	Ühe annuse kogumaht	Kogus, mis tuleb vastavatest viaalidest välja tõmmata 4 süstla ettevalmistamiseks
Ravi (patsiendid vanuses 12 aastat ja vanemad kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes ei saa lisahapnikku), kokkupuutejärgne profülaktika (üksikannus), kokkupuute-eelne profülaktika (algannus)	600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi	10 ml	2,5 ml kahest kasirivimabi 300 mg ühekordselt kasutatavast viaalist 2,5 ml kahest imdevimabi 300 mg ühekordselt kasutatavast viaalist
Näidustus	Ronapreve annus	Ühe annuse kogumaht	Kogus, mis tuleb vastavatest viaalidest välja tõmmata 2 süstla ettevalmistamiseks
Kokkupuute-eelne profülaktika (korduvannus)	300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi	5 ml	2,5 ml ühest kasirivimabi 300 mg ühekordselt kasutatavast viaalist 2,5 ml ühest imdevimabi 300 mg ühekordselt kasutatavast viaalist

Manustamine subkutaansete süstetena

- Ronapreve 1200 mg annuse (600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi) manustamiseks varuge 4 süstalt (tabel 3) ja valmistage ette subkutaansiks süstimiseks.
- Ronapreve 600 mg annuse (300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi) manustamiseks varuge 2 süstalt (tabel 3) ja valmistage ette subkutaansiks süstimiseks.
- Suure mahu tõttu tuleb kasirivimabi ja imdevimabi subkutaansed süsted teha järjestikku erinevatesse kehapiirkondadesse (reie ülaossa, õlavarre väliskülge või kõhupiirkonda, vältides 5 cm ala naba ümber ja taljapiirkonda).

Jälgimine kõrvaltoimete suhtes ja kõrvaltoimetest teatamine

- Jälgige patsiendil võimalike kõrvaltoimete ilmnemist infusiooni või süstimise ajal ja pärast seda vastavalt kehtivale ravipraktikale. Kui patsiendil tekivad infusiooniga seotud reaktsioonid või muud kõrvaltoimed, võib infusiooni kiirust aeglustada või infusiooni katkestada. Kliiniliselt väljendunud ülitundlikkusreaktsiooni või anafülaksia nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb ravimi manustamine otsekohe lõpetada ning alustada sobivate ravimite ja/või toetava raviga.
- Teatage kõrvaltoimetest riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

Säilitamine

- **Enne kasutamist** tuleb kasirivimabi ja imdevimabi viaale hoida külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. Ärge kasutage ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalidel/karpidel pärast „Kõlblik kuni“ (EXP).
- Kasirivimabi ja imdevimabi kontsentratsioonid on selged kuni kergelt pärleuvad ja värvitud kuni kahvatukollased lahused.
- **Enne lahendamist** laske kasirivimabi ja imdevimabi viaalidel soojeneda toatemperatuurini (kuni 25 °C).

- **Pärast 6 ml viaali korgi esmast läbistamist** tuleb ravim kohe ära kasutada ning kasutamata ravim tuleb hävitada.
- Ronapreve tuleb manustada kohe **pärast lahjendamist**. Vajadusel võib lahjendatud lahust sisaldavaid infusioonikotte hoida kuni 20 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C) või kuni 72 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmis infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg süste-/infusioonilahus

kasirivimab ja imdevimab (*casirivimabum, imdevimabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ronapreve ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ronapreve manustamist
3. Kuidas Ronaprevet teile manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ronaprevet säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ronapreve ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Ronapreve

Ronapreve koosneb toimeainetest kasirivimabist ja imdevimabist. Kasirivimab ja imdevimab on teatud tüüpi valgud, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks.

Milleks Ronaprevet kasutatakse

Ronaprevet kasutatakse COVID-19 raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 10 kg, kes ei vaja COVID-19 raviks hapnikku ning kellel on arsti hinnangul suurenenud risk raske haiguse tekkeks.

Ronaprevet kasutatakse COVID-19 raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes vajavad COVID-19 raviks hapnikku ning kellel on negatiivne COVID-19 vastaste antikehade (valgud, mis on osa organismi kaitsesüsteemist) testitulemus.

Ronaprevet kasutatakse COVID-19 ennetamiseks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 40 kg.

Kuidas Ronapreve toimib

Ronapreve kinnitub koroonaviiruse pinnal oleva valgu (ogavalgu) külge. See peatab viiruse tungimise rakkudesse ja leviku rakkude vahel.

2. Mida on vaja teada enne Ronapreve manustamist

Ronaprevet ei tohi teile manustada

- kui olete kasirivimabi, imdevimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Rääkige oma arstile või meditsiiniõele niipea kui võimalik, kui see kehtib teie kohta.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- See ravim võib põhjustada allergilisi reaktsioone või infusioonile või süstimisele järgnevaid reaktsioone. Nende reaktsioonide nähud on loetletud lõigus 4. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib ükskõik milline neist nähtudest või sümptomitest.
- Ravim sisaldab 11,1 mg polüsorbaat 80 ühes kasirivimabi 1332 mg/11,1 ml viaalis ja ühes imdevimabi 1332 mg/11,1 ml viaalis, mis vastab 1 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil või teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

Lapsed ja noorukid

- Ravimit ei tohi manustada lastele vanuses alla 2 aasta ega lastele, kehakaaluga vähem kui 10 kg.
- Seda ravimit ei tohi manustada alla 12-aastastele lastele või vähem kui 40 kg kaaluvatele noorukitele, kes vajavad COVID-19 raviks hapnikku.
- Ravimit ei tohi manustada COVID-19 ennetamiseks alla 12-aastastele lastele ega noorukitele, kehakaaluga vähem kui 40 kg.

Muud ravimid ja Ronapreve

Enne Ronapreve saamist teatage ravimit manustavale arstile või meditsiiniõele mis tahes muudest ravimitest, mida te kasutate või olete hiljuti kasutanud.

Pärast Ronapreve saamist:

- öelge arstile, meditsiiniõele või apteekrile, et olete saanud seda ravimit COVID-19 raviks või ennetamiseks;
- kui te saate COVID-19 vaktsiini, öelge arstile, meditsiiniõele või apteekrile, et olete saanud seda ravimit.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, öelge seda oma arstile või meditsiiniõele.

- See on vajalik, sest veel ei ole piisavalt andmeid, et olla kindel ravimi raseduse ajal kasutamise ohutuses.
- Seda ravimit manustatakse ainult juhul, kui ravist saadav võimalik kasu ületab võimalikud ohud emale ja sündimata lapsele.

Kui te imetate, öelge seda oma arstile või meditsiiniõele.

- See on vajalik, sest veel ei ole teada, kas ravim eritub rinnapiima või milline võib olla selle mõju lapsele või rinnapiima tootmisele.
- Arst aitab teil otsustada, kas jätkata imetamist või alustada ravi selle ravimiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Selle ravimi kasutamisel ei ole oodata mõju autojuhtimise võimele.

3. Kuidas Ronaprevet teile manustatakse

Kui palju ravimit manustatakse?

Soovitav annus COVID-19 raviks sõltub teie kehakaalust ja haiguse raskusest.

Soovitav annus COVID-19 raviks täiskasvanutele, noorukitele ja lastele, kes ei vaja hapnikravi, on:

- 155 mg kasirivimabi ja 155 mg imdevimabi patsientidele kehakaaluga 10 kg kuni vähem kui 20 kg;
- 270 mg kasirivimabi ja 270 mg imdevimabi patsientidele kehakaaluga 20 kg kuni vähem kui 40 kg;
- 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi patsientidele kehakaaluga vähemalt 40 kg.

Soovitav annus COVID-19 raviks hapnikravi vajavatele täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 40 kg on 4000 mg kasirivimabi ja 4000 mg imdevimabi.

Soovitav annus COVID-19 ennetamiseks täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 40 kg on 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi.

Soovitav annus COVID-19 kestvaks ennetamiseks täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 40 kg on 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi algannusena, millele järgneb 300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi korduvate annuste manustamine iga nelja nädala järel.

Kuidas seda ravimit manustatakse?

Kasirivimabi ja imdevimabi võib manustada koos ühe veeniinfusioonina (veeni tilgutamine) 20 minuti kuni 2 tunni jooksul. Hapnikravi mitte vajavatele patsientidele alates 12 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 40 kg võib seda ravimit manustada ka erinevatesse kehapiirkondadesse vahetult üksteise järel tehtavate nahaaluste süstetena, kui infusiooni tõttu ravi hilineks. Arst või meditsiiniõde otsustab, kui kaua teid pärast ravimi manustamist jälgitakse. See on vajalik juhaks, kui tekivad kõrvaltoimed.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Ronapreve kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kui teil tekib infusiooni ajal või pärast infusiooni ükskõik milline allpool loetletud allergilise reaktsiooni või infusiooniga seotud reaktsiooni nähtudest, teatage sellest kohe oma arstile. Vajalikuks võib osutada infusiooni kiiruse aeglustamine, infusiooni katkestamine või lõpetamine, samuti võite vajada sümptomite raviks teisi ravimeid. Allergilise reaktsiooni või infusiooniga seotud reaktsioonide nähud või sümptomid võivad olla järgmised:

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st

- iiveldus;
- külmavärinad;
- pearinglus;
- õhetus;
- sügelus;

- ebanormaalselt kiire hingamine;
- lööve.

Harv: võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st

- raske allergiline reaktsioon (anafülaksia);
- allergilised reaktsioonid;
- sügelev lööve.

Teised kõrvaltoimed, millest on teatatud (esinemissagedus teadmata):

- minestus, millega võivad kaasneda lihasspasmid või -tõmbused.

Nahaaluse (subkutaanse) süstimise järel tekkivad reaktsioonid

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib ükskõik milline allpool loetletud süstimisele järgneva reaktsiooni nähtudest.

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st

- punetuse, verevalumi, turse, valu või sügeleva lööbe teke süstekohas.

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st

- peeringlus;
- lümfisõlmede suurenemine süstekoha läheduses.

Harv: võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st

- sügelus.

Teised kõrvaltoimed, millest on teatatud (esinemissagedus teadmata):

- minestus, millega võivad kaasneda lihasspasmid või -tõmbused.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ronaprevet säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „Kõlblik kuni“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ronaprevet säilitavad tervishoiutöötajad haiglas või kliinikus järgmistes tingimustes:

- **Enne kasutamist** tuleb avamata Ronapreve kontsentreeritud lahust hoida külmkapis kuni kasutamise päevani. Enne lahjendamist peab kontsentreeritud lahusel laskma soojeneda toatemperatuurini.
- Ronapreve tuleb manustada kohe **pärast lahjendamist**. Vajadusel võib lahjendatud lahust sisaldavaid infusioonikotte hoida kuni 72 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või kuni 20 tunni jooksul toatemperatuuril kuni 25 °C. Kui ravimit hoitakse külmkapis, laske infusioonilahusel soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 30 minuti jooksul enne manustamist.

- Ettevalmistatud süstlad tuleb kohe ära kasutada. Vajadusel võib ettevalmistatud süstlaid hoida kuni 72 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või kuni 24 tunni jooksul toatemperatuuril kuni 25 °C. Kui ravimit hoitakse külmkapis, laske süstaldel soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 10...15 minuti jooksul enne manustamist.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtavaid tahkeid osakesi või värvuse muutust.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ronapreve sisaldab

- Toimeained on kasirivimab ja imdevimab. Üks 20 ml mitmeannuseline viaal sisaldab 1332 mg kasirivimabi või 1332 mg imdevimabi.
- Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos ja süstevesi.

Kuidas Ronapreve välja näeb ja pakendi sisu

Ronapreve on süste-/infusioonilahus. See on selge kuni kergelt pärlemdav ja värvitu kuni kahvatukollane lahus ning saadaval karpides, mis sisaldavad 2 viaali pakendis, ühes viaalis on kasirivimab ja teises imdevimab.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele. Lisateabe saamiseks lugege palun ravimi omaduste kokkuvõtet.

Juhised tervishoiutöötajatele

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg süste-/infusioonilahus

Kasirivimabi ja imdevimabi tuleb manustada koos intravenoosse infusioonina (pärast lahjendamist) või järjestikuste subkutaansete süstetena

Kasirivimab:

Üks mitmeannuseline viaal sisaldab 1332 mg kasirivimabi 11,1 ml-s (120 mg/ml) selges kuni kergelt pärlendavas ja värvitus kuni kahvatukollases lahuses.

Imdevimab:

Üks mitmeannuseline viaal sisaldab 1332 mg imdevimabi 11,1 ml-s (120 mg/ml) selges kuni kergelt pärlendavas ja värvitus kuni kahvatukollases lahuses.

Ravi ja profülaktika kokkuvõte

Ronapreve on näidustatud:

- COVID-19 raviks täiskasvanutele, noorukitele ja lastele alates 2 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 10 kg, kes ei vaja lisahapnikku ning kellel on suurenenud risk raske COVID-19 tekkeks.
- COVID-19 raviks täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes saavad lisahapnikku ja kellel on negatiivne SARS-CoV-2 antikehade testi tulemus.
- COVID-19 ennetamiseks täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 40 kg.

Sõltuvalt kehakaalust ja kliinilisest näidustusest on soovitatav annus:

- 155 mg kasirivimabi ja 155 mg imdevimabi või
- 270 mg kasirivimabi ja 270 mg imdevimabi või
- 300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi või
- 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi või
- 4000 mg kasirivimabi ja 4000 mg imdevimabi.

Ettevalmistus intravenoosse infusiooni manustamiseks

Ronapreve kontsentreeritud lahus tuleb lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuses, järgides aseptika nõudeid. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

1. Võtke kasirivimabi ja imdevimabi viaalid külmkapist välja ja laske neil soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 20 minuti jooksul enne ettevalmistamist. Ärge kuumutage. Viaale ei tohi loksutada.
2. Enne manustamist tuleb kasirivimabi ja imdevimabi viaale visuaalselt kontrollida tahkete osakeste puudumise ja värvuse muutuse suhtes. Nimetatud muutuste täheldamisel tuleb viaal hävitada ja asendada uuega.
 - Viaalides olev lahus peab olema selge kuni kergelt pärlendav, värvitu kuni kahvatukollane.
3. Võtke eeltäidetud intravenoosse infusiooni kott (mis on tehtud polüvinüülkloriidist [PVC] või polüolefiinist [PO]), mis sisaldab 50 ml, 100 ml, 150 ml või 250 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust.

4. Tõmmake steriilse süstla ja nõela abil igast vastavast viaalist välja vajalik kogus kasirivimabi ja imdevimabi ning süstige eeltäidetud infusioonikotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust (vt tabelid 1 ja 2).
5. Segage ravimit, infusioonikotti ettevaatlikult ümber pöörates. Mitte loksutada.
6. Ravim ei sisalda säilitusaineid ja seetõttu tuleb lahjendatud infusioonilahus kohe ära kasutada.
 - Kui ravimit ei ole võimalik kohe manustada, ärge säilitage lahjendatud kasirivimabi ja imdevimabi infusioonilahust kauem kui 72 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või kauem kui 20 tundi toatemperatuuril kuni 25 °C. Kui ravim on olnud külmkapis, laske infusioonilahusel soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 30 minuti jooksul enne manustamist.

Tabel 1. Soovitavad lahjendamise ja intravenoosse infusiooni juhised 155 mg kasirivimabi ja 155 mg imdevimabi, 270 mg kasirivimabi ja 270 mg imdevimabi, 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi või 300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi puhul

Näidustus	Eeltäidetud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuse koti suurus	Ronapreve annus (kokku)	Ühe annuse kogumaht	Kogus, mis tuleb vastavatest viaalidest välja tõmmata ja süstida koosmanustamiseks ühte 50...250 ml eeltäidetud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuse kotti	Minimaalne infusiooniaeg
Ravi (patsiendid kehakaaluga 10 kg kuni vähem kui 20 kg, kes ei saa lisahapnikku)	50 ml, 100 ml, 150 ml	155 mg kasirivimabi ja 155 mg imdevimabi	2,6 ml	1,3 ml ühest kasirivimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist, 1,3 ml ühest imdevimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist	2 tundi
Ravi (patsiendid kehakaaluga 20 kg kuni vähem kui 40 kg, kes ei saa lisahapnikku)	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	270 mg kasirivimabi ja 270 mg imdevimabi	4,6 ml	2,3 ml ühest kasirivimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist, 2,3 ml ühest imdevimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist	2 tundi

Näidustus	Eeltäidetud 9 mg/ml (0,9%) naatrium- kloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusiooni- lahuse koti suurus	Ronapreve annus (kokku)	Ühe annuse kogumaht	Kogus, mis tuleb vastavatest viaalidest välja tõmmata ja süstida koosmanustamiseks ühte 50...250 ml eeltäidetud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuse kotti	Minimaalne infusiooniaeg
Ravi (patsiendid kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes ei saa lisahapnikku), kokkupuute- järgne profülaktika (üksikannus), kokkupuute- eelne profülaktika (algannus)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi	10 ml	5 ml ühest kasirivimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist 5 ml ühest imdevimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist	20 minutit
	250 ml				30 minutit
Kokkupuute- eelne profülaktika (korduvannus)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi	5 ml	2,5 ml ühest kasirivimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist 2,5 ml ühest imdevimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist	20 minutit
	250 ml				30 minutit

Tabel 2. Soovitavad lahjendamise ja intravenoosse infusiooni juhised 4000 mg kasirivimabi ja 4000 mg imdevimabi puhul

Näidustus	Eeltäidetud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuse koti suurus	Ronapreve annus	Ühe annuse kogumaht	Kogus, mis tuleb vastavatest viaalidest välja tõmmata ja süstida koosmanustamiseks ühte 50...250 ml eeltäidetud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuse kotti	Minimaalne infusiooniaeg
Ravi (patsiendid, kes saavad lisahapnikku)	250 ml*	4000 mg kasirivimabi ja 4000 mg imdevimabi	66,6 ml	11,1 ml kolmest kasirivimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist 11,1 ml kolmest imdevimabi 1332 mg mitmeannuselisest viaalist	1 tund

* Enne kasirivimabi ja imdevimabi lisamist tuleb kotist välja tõmmata ja minema visata 66,6 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahust.

Manustamine intravenoosse infusioonina

Ronapreve infusioonilahust manustab väljaõppinud tervishoiutöötaja, järgides aseptika nõudeid .

- Pange valmis infusiooniks vajalikud vahendid:
 - polüvinüülkloriidist (PVC), polüetüleenkattega (PE) PVC-st või polüüretaanist (PU) infusioonisüsteem;
 - 0,2 µm kuni 5 µm polüetersulfoonist, polüsulfoonist või polüamiidist süsteemisene või lisatav filter intravenoosseks manustamiseks.
- Kinnitage infusioonisüsteem infusioonikoti külge.
- Eeltäitke infusioonisüsteem.
- Manustage kogu kotis olev infusioonilahus pumba abil või gravitatsioonimeetodil läbi intravenoosse infusioonisüsteemi, milles on steriilne 0,2 µm kuni 5 µm polüetersulfoonist, polüsulfoonist või polüamiidist süsteemisene või lisatav filter intravenoosseks manustamiseks.
- Infusioon manustatakse 20 minuti kuni 2 tunni jooksul. Kui patsiendil tekivad infusiooniga seotud reaktsioonid või muud kõrvaltoimed, võib infusiooni kiirust aeglustada, infusiooni katkestada või lõpetada.
- Valmis infusioonilahust ei tohi manustada samaaegselt ühegi teise ravimpreparaadiga. Kasirivimabi ja imdevimabi kokkusobivus teiste intravenoosete lahuste või ravimpreparaatidega peale 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahuse on teadmata.
- Pärast infusiooni lõppu loputage süsteem läbi 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega, et tagada vajaliku annuse manustamine.

Ettevalmistus subkutaanseks süstimiseks

Võtke kasirivimabi ja imdevimabi viaal(id) külmkapist välja ja laske neil soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 20 minuti jooksul enne ettevalmistamist. Ärge kuumutage. Viaale ei tohi loksutada.

Enne manustamist tuleb kasirivimabi ja imdevimabi viaale visuaalselt kontrollida tahkete osakeste puudumise ja värvuse muutuse suhtes. Nimetatud muutuste täheldamisel tuleb viaal hävitada ja asendada uuega. Viaalides olev lahus peab olema selge kuni kergelt pärleandav, värvitu kuni kahvatukollane.

1. Ronapreve ettevalmistamisel tuleb kasutada sobivat arvu süstlaid (vt tabel 3). Varuge 3 ml või 5 ml *luer-lock* ühendusega polüpropüleenist süstlad ja 21G ülekandenõelad.
2. Tõmmake steriilse süstla ja nõela abil igast viaalist vastavasse süstlasse vajalik kogus kasirivimabi ja imdevimabi (vt tabel 3); 1200 mg kombineeritud koguannuse puhul kasutage 4 süstalt ja 600 mg kombineeritud koguannuse puhul 2 süstalt. Säilitage allesjäänud ravimit vastavalt juhistelet.
3. Vahetage 21G ülekandenõel 25G või 27G subkutaanseks süstimiseks ettenähtud nõela vastu.
4. Ravim ei sisalda säilitusaineid ja seetõttu tuleb ettevalmistatud süstlad kohe ära kasutada. Kui ravimit ei ole võimalik kohe manustada, ärge säilitage ettevalmistatud kasirivimabi ja imdevimabi süstlaid kauem kui 72 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või kauem kui 24 tundi toatemperatuuril kuni 25 °C. Kui ravim on olnud külmkapis, laske süstaldel soojeneda toatemperatuurini ligikaudu 10...15 minuti jooksul enne manustamist.

Tabel 3. 600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi või 300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi ettevalmistamine subkutaanseks süstimiseks

Näidustus	Ronapreve annus	Ühe annuse kogumaht	Kogus, mis tuleb vastavatest viaalidest välja tõmmata 4 süstla ettevalmistamiseks
Ravi (patsiendid vanuses 12 aastat ja vanemad kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes ei saa lisahapnikku), kokkupuutejärgne profülaktika (üksikannus), kokkupuute-eelne profülaktika (algannus)	600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi	10 ml	2,5 ml (2x) ühest kasirivimabi 1332 mg mitmeannuselise viaalist 2,5 ml (2x) ühest imdevimabi 1332 mg mitmeannuselise viaalist
Näidustus	Ronapreve annus	Ühe annuse kogumaht	Kogus, mis tuleb vastavatest viaalidest välja tõmmata 2 süstla ettevalmistamiseks
Kokkupuute-eelne profülaktika (korduvannus)	300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi	5 ml	2,5 ml ühest kasirivimabi 1332 mg mitmeannuselise viaalist 2,5 ml ühest imdevimabi 1332 mg mitmeannuselise viaalist

Manustamine subkutaansete süstetena

- Ronapreve 1200 mg annuse (600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi) manustamiseks varuge 4 süstalt (tabel 3) ja valmistage ette subkutaanseks süstimiseks.
- Ronapreve 600 mg annuse (300 mg kasirivimabi ja 300 mg imdevimabi) manustamiseks varuge 2 süstalt (tabel 3) ja valmistage ette subkutaanseks süstimiseks.
- Suure mahu tõttu tuleb kasirivimabi ja imdevimabi subkutaansed süsted teha järjestikku erinevatesse kehapiirkondadesse (reie ülaossa, õlavarre väliskülge või kõhupiirkonda, vältides 5 cm ala naba ümber ja taljapiirkonda).

Jälgimine kõrvaltoimete suhtes ja kõrvaltoimetest teatamine

- Jälgige patsiendil võimalike kõrvaltoimete ilmnemist infusiooni või süstimise ajal ja pärast seda vastavalt kehtivale ravipraktikale. Kui patsiendil tekivad infusiooniga seotud reaktsioonid või muud kõrvaltoimed, võib infusiooni kiirust aeglustada või infusiooni katkestada. Kliiniliselt väljendunud ülitundlikkusreaktsiooni või anafülaksia nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb ravimi manustamine otsekohe lõpetada ning alustada sobivate ravimite ja/või toetava raviga.
- Teatage kõrvaltoimetest riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

Säilitamine

- **Enne kasutamist** tuleb kasirivimabi ja imdevimabi viaale hoida külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. Ärge kasutage ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalidel/karpidel pärast „Kõlblik kuni“ (EXP).
- Kasirivimabi ja imdevimabi kontsentratsioonid on selged kuni kergelt pärleuvad ja värvitud kuni kahvatukollased lahused.
- **Enne lahjendamist** laske kasirivimabi ja imdevimabi viaalidel soojeneda toatemperatuurini (kuni 25 °C).
- **Pärast 20 ml viaali korgi esmast läbistamist:** kui seda ei kasutata kohe, võib viaalis olevat ravimit säilitada 16 tundi toatemperatuuril kuni 25 °C või mitte üle 48 tunni külmkapis (2 °C kuni 8 °C). Sellest erinevate ravimi säilitamisaegade ning -tingimuste eest vastutab kasutaja.
- Ronapreve tuleb manustada kohe **pärast lahjendamist**. Vajadusel võib lahjendatud lahust sisaldavaid infusioonikotte hoida kuni 20 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C) või kuni 72 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmis infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.