

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

300 mg:n injektio-pullot yhtä käyttökertaa varten, yhteispakkaus

Yksi kasirivimabi-injektio-pullo sisältää kasirivimabia 300 mg / 2,5 ml (120 mg/ml).

Yksi imdevimabi-injektio-pullo sisältää imdevimabia 300 mg / 2,5 ml (120 mg/ml).

Kasirivimabi ja imdevimabi ovat rekombinantteja ihmisen monoklonaalisia IgG1-vasta-aineita, jotka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen ja väritön tai vaaleankeltainen neste, jonka pH on 6,0.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ronapreve on tarkoitettu

- COVID-19-taudin hoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille, jotka eivät tarvitse lisähappea ja joilla on tavanomaista suurempi riski, että COVID-19-tauti kehittyy vaikeaksi
- COVID-19-taudin hoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille, jotka saavat lisähappea ja joiden SARS-CoV-2-vasta-ainetestitulokset on negatiiviset
- COVID-19-taudin estohoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille.

Ronapreve-valmisteen käytössä pitää ottaa huomioon Ronapreve-valmisteen vaikutus kyseistä virusvarianttia vastaan. Ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Antamisen yhteydessä pitää olla tarvittaessa valmius vaikeiden yliherkkyysoireiden, kuten anafylaksian, hoitoon. Potilaita pitää seurata valmisteen annon jälkeen paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti.

Annostus

Hoito

Annos potilaille, jotka eivät tarvitse lisähapetta, on 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia yhtenä infuusiona laskimoon tai injektiona ihon alle (ks. taulukot 1 ja 3). Ks. kohdat 4.4 ja 5.1. Vain tälle potilasryhmälle kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmä pitää antaa 7 päivän kuluessa COVID-19-oireiden alkamisesta.

Annos potilaille, jotka tarvitsevat lisähapetta (mukaan lukien pienivirtauksisen tai suurivirtauksisen happilaitteen käyttö, hengityskonehoito tai ECMO-hoito eli veren kehonulkoisen happeuttaminen) on 4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia yhtenä infuusiona laskimoon (ks. Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml -valmisteen valmisteyhteenvedon taulukko 2). Ks. kohta 5.1.

Estohoito

Altistuksen jälkeinen profylaksi

Aikuisten potilaiden ja 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien, vähintään 40 kg painavien nuorten potilaiden annos on 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia yhtenä infuusiona laskimoon tai injektiona ihon alle (ks. taulukot 1 ja 3).

Kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmä pitää antaa mahdollisimman pian COVID-19-kontaktin jälkeen.

Altistusta edeltävä profylaksi

Aikuisten potilaiden ja 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien, vähintään 40 kg painavien nuorten potilaiden aloitusannos on 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia yhtenä infuusiona laskimoon tai injektiona ihon alle (ks. taulukot 1 ja 3). Seuraavat annokset 300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia yhtenä infuusiona laskimoon tai injektiona ihon alle voidaan antaa 4 viikon välein, kunnes profylaksia ei enää tarvita. Yli 24 viikon ajan (6 annosta) toistetuista annoksista ei ole tietoja.

Annoksen unohtuminen

Jos Ronapreve-annos jää altistusta edeltävänä profylaksina käytettäessä toistuvassa annossa väliin, se pitää antaa mahdollisimman pian. Sen jälkeen antoaikataulua pitää mukauttaa siten, että annosten väliin jää riittävä aika.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

Kasirivimabin ja imdevimabin turvallisuutta ja tehoa < 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ronapreve on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon tai ihon alle.

Infuusio laskimoon

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Ronapreve-valmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja antamisesta.

Taulukko 1: Suositukset 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia tai 300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia sisältävän annoksen laimentamiseen sekä ohjeet infuusion antamiseen laskimoon

Käyttöaihe	9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta sisältävän esitätetyn infuusiopussin koko	Ronapreve-annos	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullosta vedettävä tilavuus, joka ruiskutetaan yhteen esitätettyyn infuusiopussiin, joka sisältää samanaikaisesti annettavaksi 50–250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta	Infuusion vähimmäiskesto
Hoito (potilaat, jotka eivät saa lisähappea), altistuksen jälkeinen profylaksi (kerta-annos), altistusta edeltävä profylaksi (aloitusannos)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia	10 ml	2,5 ml kahdesta yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg kasirivimabia sisältävästä injektiopullosta 2,5 ml kahdesta yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg imdevimabia sisältävästä injektiopullosta	20 minuuttia
	250 ml				30 minuuttia
Altistusta edeltävä profylaksi (toistuva annos)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia	5 ml	2,5 ml yhdestä yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg kasirivimabia sisältävästä injektiopullosta 2,5 ml yhdestä yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg imdevimabia sisältävästä injektiopullosta	20 minuuttia
	250 ml				30 minuuttia

Taulukko 2: Suositukset 4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia sisältävän annoksen laimentamiseen sekä ohjeet infuusion antamiseen laskimoon

Käyttöaihe	9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta sisältävän esitätetyn infuusiopussin koko	Ronapreve-annos	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullosta vedettävä tilavuus, joka ruiskutetaan yhteen esitätettyyn infuusiopussiin, joka sisältää samanaikaisesti annettavaksi 50–250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta	Infuusion vähimmäiskesto
Hoito (potilaat, jotka saavat lisähappea)	250 ml*	4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia	66,6 ml	Yhteensä 33,3 ml kasirivimabia yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg:n injektiopullosta Yhteensä 33,3 ml imdevimabia yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg:n injektiopullosta <i>Ks. myös Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml -valmisteen valmisteyhteenveto</i>	60 minuuttia

* Ennen kasirivimabin ja imdevimabin lisäämistä vedä infuusiopussista 66,6 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta ja hävitä se

Infuusionopeutta voidaan hidastaa ja infuusio voidaan keskeyttää tai lopettaa, jos potilaalle ilmaantuu infuusion liittyviä tai muita haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Injektio ihon alle

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Ronapreve-valmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja antamisesta.

Kasirivimabi- ja imdevimabi-injektiot ihon alle pitää antaa peräkkäin kehon eri kohtiin (reiden yläosaan, olkavarren ulkosyrjään tai vatsaan välttämällä 5 cm:n etäisyydellä navasta olevaa aluetta sekä vyötärölinjaa).

Taulukko 3: Annoksen 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia tai 300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia saattaminen käyttökuntoon ihon alle annettavaa injektiota varten

Käyttöaihe	Ronapreve-annos	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullosta ruiskuun vedettävä tilavuus, yhteensä 4 ruiskua
Hoito (potilaat, jotka eivät saa lisähappea), altistuksen jälkeinen profylaksi (kerta-annos), altistusta edeltävä profylaksi (aloitusannos)	600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia	10 ml	2,5 ml kahdesta yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg kasirivimabia sisältävästä injektiopullosta 2,5 ml kahdesta yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg imdevimabia sisältävästä injektiopullosta
Käyttöaihe	Ronapreve-annos	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullosta ruiskuun vedettävä tilavuus, yhteensä 2 ruiskua
Altistusta edeltävä profylaksi (toistuva annos)	300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia	5 ml	2,5 ml yhdestä yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg kasirivimabia sisältävästä injektiopullosta 2,5 ml yhdestä yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg imdevimabia sisältävästä injektiopullosta

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Vaikutus SARS-CoV-2-variantteja vastaan

Ronapreve-hoitoa tai -estohoitoa koskevissa päätöksissä pitää ottaa huomioon tiedot kiertävien SARS-CoV-2-virusten ominaisuuksista, mukaan lukien paikalliset tai maantieteelliset erot ja saatavissa olevat tiedot herkkydestä Ronapreve-valmisteelle. Ks. kohta 5.1.

Jos tiedot molekyylistäuksesta tai sekvensoinnista ovat saatavissa, ne on otettava huomioon viruslääkityksen valinnassa, jotta suljetaan pois ne SARS-CoV-2-variantit, joiden herkkyden Ronapreve-valmisteelle on osoitettu olevan heikentynyt.

Anto ihon alle COVID-19-taudin hoitoon

Kliinisissä tutkimuksissa ei arvioitu Ronapreve-valmisteen kliinistä tehoa, kun valmiste annettiin ihon alle COVID-19-taudin hoitoon (ks. kohta 5.1). Kasirivimabin ja imdevimabin farmakokinetiikka 48 tunnin aikana sen jälkeen, kun ihon alle annettiin 600 mg kumpaakin monoklonaalista vasta-ainetta, osoittaa altistuksen seerumissa olevan pienempi verrattuna samansuuruisen annoksen antamiseen laskimoon. Ei tiedetä, aiheutuuko eroista alkuvaiheen systeemisessä altistuksessa eroja kliiniseen tehoon. Antoreittiä ihon alle suositellaan käytettäväksi vain, jos valmistetta ei voi antaa laskimoon ja hoito voisi siten viivästyä.

Yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaksia

Yliherkkyysoireita, mukaan lukien anafylaksia, on ilmoitettu kasirivimabin ja imdevimabin antamisen yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos kliinisesti merkitsevän yliherkkyysoireen tai anafylaksian merkkejä tai oireita ilmenee, antaminen keskeytetään välittömästi ja aloitetaan asianmukainen lääkitys ja/tai tukihoido.

Valmisteen laskimoon ja ihon alle antamisen jälkeen on havaittu pyörtymistapauksia, joihin on liittynyt kouristuksia (ks. kohta 4.8). Pyörtymisen, johon liittyy kouristuksia, pitää erottaa kouristuskohtauksista ja hoitaa kliinisen tarpeen mukaan.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita on havaittu, kun kasirivimabiä ja imdevimabiä on annettu laskimoon.

Infuusioon liittyvät reaktiot olivat kliinisissä tutkimuksissa enimmäkseen keskivaikeita, ja niitä havaittiin tyypillisesti infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusiosta. Näiden reaktioiden yleisesti raportoituja merkkejä ja oireita olivat mm. pahoinvointi, vilunväristykset, huimaus (tai pyörtymisen), ihottuma, nokkosihottuma, kutina, tiheä hengitys ja kasvojen ja kaulan punoitus. Infuusioon liittyvät reaktiot voivat kuitenkin olla myös vaikeita tai henkeä uhkaavia, ja niihin voi liittyä muitakin merkkejä ja oireita.

Infuusioon liittyvän reaktion ilmetessä infuusio voidaan keskeyttää tai lopettaa tai infuusionopeutta voidaan hidastaa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varsinaisia lääkkeiden välisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kasirivimabi ja imdevimabi ovat monoklonaalisia vasta-aineita eivätkä ne erity munuaisten kautta tai metaboloitu sytokromi P450 -entsyymien välityksellä. Yhteisvaikutukset samanaikaisesti käytettävien munuaisten kautta erittyvien lääkevalmisteiden tai sytokromi P450 -entsyymien substraattien, indusoijien tai estäjien kanssa ovat epätodennäköisiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja kasirivimabin ja imdevimabin käytöstä raskaana oleville naisille. Kasirivimabille ja imdevimabille kliinisissä tutkimuksissa altistuneista raskaana olevista naisista, rekisteriin perustuvasta kohortista ja markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta saaduista tiedoista, jotka käsittivät yhteensä 364 näille valmisteille altistunutta raskaana olevaa naista, ei tunnistettu kasirivimabin ja imdevimabin raskaudenaikaiseen käyttöön tai kehittyvän sikiön terveyteen liittyviä haittavaikutuksia. Eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi ei ole tehty. Ihmisen immunoglobuliini G1 (IgG1) -vasta-aineista tiedetään läpäisevän istukan. Ei tiedetä, aiheutuuko kasirivimabin ja imdevimabin mahdollisesta siirtymisestä hoidollista hyötyä tai riskejä kehittyvälle sikiölle. Kasirivimabi ja imdevimabi kohdentuvat suoraan SARS-CoV-2:n piikkiproteiiniin, joten kun huomioidaan, ettei kudosten ristireaktiivisuutta koskeneissa tutkimuksissa havaittu ristireaktiivisuutta

lisääntymis- tai sikiökudosten kanssa, haitallisia vaikutuksia kehittyvään sikiöön ei kuitenkaan oletettavasti ilmene. Ronapreve-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdolliset hyödyt ylittävät äitiin ja sikiöön kohdistuvat mahdolliset haitat, kun kaikki terveydelliset seikat otetaan huomioon. Jos nainen tulee raskaaksi tämän lääkehoidon aikana, hänelle pitää kertoa, ettei sikiöön kohdistuvista mahdollisista riskeistä ole tietoa.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö kasirivimabi ja imdevimabi ihmisen rintamaitoon, mutta äidin IgG-vasta-aineiden tiedetään erittyvän rintamaitoon muutamien päivien ajan synnytyksen jälkeen. Kasirivimabi ja imdevimabi kohdentuvat suoraan SARS-CoV-2:n piikkiproteiiniin, ja nieltyjen vasta-aineiden systeeminen imeytyminen on lisäksi vähäistä, joten Ronapreve-valmisteen antamista imetyksen aikana voidaan harkita, jos se on kliinisesti aiheellista.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ronapreve-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kasirivimabi- ja imdevimabihoitoa on kliinisissä tutkimuksissa saanut yhteensä 8 596 tutkittavaa (6 173 laskimoon ja 2 423 ihon alle).

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat yliherkkyysoireet, joihin kuuluvat infuusion liittyvät reaktiot ja injektio-alueen reaktiot.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset taulukossa 4 on lueteltu kohde-elimittäin ja esiintyvyyden mukaan. Yleisyydessä käytetään luokitusta: hyvin yleinen ($> 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 4: Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen tunnistetut haittavaikutukset:

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Anto laskimoon		
Immuunijärjestelmä	Anafylaksia	Harvinainen
	Yliherkkyys	Harvinainen
Hermosto	Huimaus* Pyörtyminen, johon liittyy kouristuksia	Melko harvinainen Tuntematon
Verisuonisto	Kasvojen ja kaulan punoitus*	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tiheä hengitys*	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi*	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina*	Melko harvinainen
	Ihottuma*	Melko harvinainen
	Nokkosihottuma*	Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Vilunväristykset*	Melko harvinainen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusion liittyvät reaktiot	Melko harvinainen
Anto ihon alle		
Veri ja imukudos	Lymfadenopatia	Melko harvinainen
Hermosto	Huimaus	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina ¹ *	Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktiot ¹	Yleinen

¹Injektiokohdan reaktioita ovat mm. punoitus, kutina, mustelmat, turvotus, kipu, aristus, nokkosihottuma ja pyörtyminen, johon liittyy kouristuksia.

* Joissakin tapauksissa infuusion liittyvien reaktioiden ja injektiokohdan reaktioiden oireet ilmoitettiin omina haittavaikutuksinaan.

Pediatriset potilaat

Anto laskimoon

RECOVERY-tutkimuksessa neljä iältään ≥ 12 - – < 18 -vuotiasta nuorta sai kasirivimabi- ja imdevimabihoitoa. Tässä suppeassa potilasjoukossa havaittu turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla potilailla.

Anto ihon alle

Tutkimuksessa COV-2069 kasirivimabi- ja imdevimabihoitoa sai 66 iältään ≥ 12 - – < 18 -vuotiasta nuorta. Havaittu turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aikuispotilailla.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa on annettu jopa 4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia. Tätä suuremmista annoksista ei ole tietoja.

Kasirivimabin ja imdevimabin yliannostuksen hoitoon ei ole tunnettua spesifistä antidoottia. Yliannostuksen hoito käsittää yleiset elintoimintoja tukevat toimenpiteet, kuten vitaalitoimintojen seuranta ja potilaan kliinisen tilan tarkkailu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunoseerumit ja immunoglobuliinit, antiviraaliset monoklonaaliset vasta-aineet. ATC-koodi: J06BD07

Vaikutusmekanismi

Kasirivimabi (IgG1 κ) ja imdevimabi (IgG1 λ) ovat rekombinantteja ihmisen monoklonaalisia vasta-aineita, joiden Fc-alueita ei ole muokattu. Kasirivimabi ja imdevimabi sitoutuvat SARS-CoV-2-viruksen piikkiproteiinien ei-päällekkäisiin epitooppeihin RBD-alueella (reseptoria sitova domeeni). Tämä estää reseptoria sitovan domeenin sitoutumisen ihmisen angiotensiinikonvertaasi 2 (ACE2) -reseptoriin ja estää siten viruksen pääsyn soluihin.

Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

SARS-CoV-2-viruksen neutralointimäärityksessä Vero E6 -soluissa kasirivimabi, imdevimabi sekä niiden yhdistelmä neutraloivat SARS-CoV-2-viruksia (USA-WA1/2020-isolaatti) seuraavasti: kasirivimabin EC₅₀-arvo oli 37,4 pM (0,006 mikrog/ml), imdevimabin 42,1 pM (0,006 mikrog/ml) ja kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmän EC₅₀-arvo oli 31,0 pM (0,005 mikrog/ml).

Resistenssi

Mahdollinen hoidon epäonnistumisen riski on olemassa, jos kehittyy sellaisia virusmuunnoksia, jotka ovat resistenttejä kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmälle.

Kasirivimabin ja imdevimabin sekä kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmän neutraloivaa aktiivisuutta arvioitiin suhteessa S-proteiinimuunnoksiin, mukaan lukien tunnetut huolestuttavat muunnokset (VOC) / tehostetun seurannan alaiset muutokset (VOI), *in vitro* -tutkimuksissa havaitut escape-muunnokset ja GISAID-tietokannasta (Global Initiative on Sharing All Influenza Data) julkisesti saatavilla olevat SARS-CoV-2-genomitietoihin perustuvat muunnokset. Kasirivimabin ja imdevimabin neutraloiva aktiivisuus huolestuttavien muunnosten / tehostetun seurannan alaisten muunnosten suhteen esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5. Tiedot kasirivimabin, imdevimabin sekä kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmän neutralointikyvystä pseudotyyppejä viruksen kaltaisia partikkeleita (VLP) kohtaan, jotka ilmentävät huolestuttavista / tehostetun seurannan alaisista muunnoksista* peräisin olevia muuntuneita SARS-CoV-2-viruksen piikkiproteiineja (kaikki muunnoksen aminohapposubstituutiot tai keskeiset aminohapposubstituutiot)

Piikkiproteiinin substituutioita sisältävät kannat	Testatut keskeiset substituutiot	Heikentynyt herkkyys kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmälle	Heikentynyt herkkyys pelkälle kasirivimabille	Heikentynyt herkkyys pelkälle imdevimabille
B.1.1.7 (Ison-Britannian muunnos/alfa)	Koko S-proteiini ^a	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
B.1.351 (Etelä-Afrikan muunnos/beeta)	Koko S-proteiini ^b	ei muutosta ^e	45-kertainen	ei muutosta ^e
P.1 (Brasilian muunnos/gamma)	Koko S-proteiini ^c	ei muutosta ^e	418-kertainen	ei muutosta ^e
B.1.427/B.1.429 (Kalifornian muunnos/epsilon)	L452R	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
B.1.526 (New Yorkin muunnos/iota) ^f	E484K	ei muutosta ^e	25-kertainen	ei muutosta ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (Intian muunnos/kappa)	L452R + E484Q	ei muutosta ^e	7-kertainen	ei muutosta ^e
B.1.617.2/AY.3 (Intian muunnos/delta)	L452R + T478K	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
AY.1/AY.2 ^g (Intian muunnos/delta [+ K417N])	K417N + L452R + T478K ^d	ei muutosta ^e	9-kertainen	ei muutosta ^e
B.1.621/B.1.621.1 (Kolumbian muunnos/myy)	R346K, E484K, N501Y	ei muutosta ^e	23-kertainen	ei muutosta ^e
C.37 (Perun muunnos/lambda)	L452Q + F490S	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
B.1.1.529/BA.1 (omikron)	Koko S-proteiini ^h	> 1013-kertainen	> 1732-kertainen	> 754-kertainen

^a Testattavana oli muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppejä viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Testattavana oli muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppejä viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Testattavana oli muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppejä viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d AY.1-kanta: Testattavana oli muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppejä viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Ei muutosta: ≤ 5-kertainen herkkyiden heikentyminen.

^f Kaikissa New Yorkin kannan isolaateissa ei ole E484K-substituutiota (helmikuusta 2021 lähtien).

^g Tunnetaan tavallisesti nimellä Delta plus.

^h Testattavana oli muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppejä viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: 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

*Huolestuttavat / tehostetun seurannan alaiset muunnokset CDC:n (Centers for Disease Control and Prevention 2021) mukaan {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Kattava lista aidoista, huolestuttavista / tehostetun seurannan alaisista SARS-CoV-2-muunnoksista, joiden herkkyyttä kasirivimabille, imdevimabille ja niiden yhdistelmälle on arvioitu, ks. taulukko 6.

Taulukko 6: Tiedot kasirivimabin, imdevimabin sekä kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmän neutralointikyvystä suhteessa huolestuttaviin / tehostetun seurannan alaisiin aitoihin SARS-CoV-2-muunnoksiin

Piikkiproteiinin substituution sisältävät kannat	Heikentynyt herkkyys kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmälle	Heikentynyt herkkyys pelkälle kasirivimabille	Heikentynyt herkkyys pelkälle imdevimabille
B.1.1.7 (Ison-Britannian muunnos/alfa)	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a
B.1.351 (Etelä-Afrikan muunnos/beeta)	ei muutosta ^a	5-kertainen	ei muutosta ^a
P.1 (Brasilian muunnos/gamma)	ei muutosta ^a	371-kertainen	ei muutosta ^a
B.1.617.1 (Intian muunnos/kappa)	ei muutosta ^a	6-kertainen	ei muutosta ^a
B.1.617.2 (Intian muunnos/delta)	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a

^a Ei muutosta: ≤ 5-kertainen herkkyuden heikentyminen.

Kliininen teho

COVID-19-taudin hoito

COV-2067

COV-2067 oli satunnaistettu, lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus kasirivimabin ja imdevimabin arvioimiseksi COVID-19-tautia (oireinen SARS-CoV-2-infektio todettu RT-qPCR-tekniikalla) sairastavien potilaiden hoitoon, jotka eivät tarvitse lisähappoa ja joilla oli tavanomaista suurempi riski, että tauti etenee vaikea-asteiseksi.

Tämän tutkimuksen vaiheen 3 kohortin 1 tutkittavat eivät olleet aiemmin saaneet rokotusta SARS-CoV-2-infektiota vastaan, ja heidät satunnaistettiin 7 päivän kuluessa oireiden ilmaantumisesta saamaan laskimoon yhtenä infuusiona 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia (n = 1 347), 1 200 mg kasirivimabia ja 1 200 mg imdevimabia (n = 2 036) tai lumelääkettä (n = 2 009).

Vaiheen 3 kohortin 1 tutkittavilla oli vähintään yksi tutkimussuunnitelmassa luetelluista vaikea-asteisen COVID-19-taudin kehittymisen riskitekijöistä (joita olivat mm. ikä > 50 vuotta; lihavuus, joksi määritelty painoindeksi [BMI] ≥ 30 kg/m²; sydän- ja verisuonitauti, mukaan lukien verenpainetauti, krooninen keuhkosairaus, mukaan lukien astma, tyypin 1 ja 2 diabetes, krooninen munuaissairaus, mukaan lukien dialyysihoitoa saavat potilaat, krooninen maksasairaus, raskaus ja immunosuppressio).

Tutkittavien iän mediaani oli 50 vuotta (13,1 % 65-vuotiaita tai sitä vanhempia), ja 51,4 % tutkittavista oli naisia. Lähtötilanteen demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet olivat hyvin tasapainoiset kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmää sekä lumelääkettä saaneessa potilasjoukossa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden COVID-19-taudista johtuva sairaalahoidon tarve tai mistä tahansa syystä johtuva kuolema oli ≥ 1 päivään 29 mennessä.

Taulukko 7: Tiivistelmä COV-2067-tutkimuksen vaiheen 3 tulosten ensisijaisista päätetapahtumista

	1 200 mg i.v.	Lumelääke	2 400 mg i.v.	Lumelääke
	n = 1 192	n = 1 193	n = 1 812	n = 1 790
mFAS-aineiston potilaita, joilla ≥ 1 COVID-19-tautiin liittyvä sairaalahoidon tarve tai jotka kuolleet päivään 29 mennessä				
Riskin pieneneminen	72,5 % (p < 0,0001)		70,9 % (p < 0,0001)	
Potilaita (lukumäärä), joilla tapahtumia	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

mFAS: modifioituun koko analyysitietueeseen sisältyivät ne tutkittavat, joilla nenänielun pyyhkäisynäytteestä tehdyn RT-qPCR-määrityksen tulos SARS-CoV-2-positiivinen satunnaistamisajankohtana ja joilla vähintään yksi vaikea-asteisen COVID-19-taudin riskitekijä.

Oireiden häviämiseen kuluneen ajan mediaani, jonka mittaamiseen käytettiin tutkimuksen omaa oirepäiväkirjaa, oli lyhentynyt lumelääkkeen yhteydessä todetusta 13 päivästä kasirivimabin ja imdevimabin kummallakin annoksella 10 päivään (p < 0,0001).

RECOVERY

RECOVERY on parhaillaan käynnissä oleva satunnaistettu, kontrolloitu, avoin monikeskusalustatutkimus, jossa arvioidaan sairaalahoidossa olevien COVID-19-tautia sairastavien potilaiden mahdollisten hoitojen tehoa ja turvallisuutta. RECOVERY-tutkimukseen otettiin mukaan sairaalahoidossa olevia tutkittavia, jotka eivät saaneet happihoitoa, saivat pieni- tai suurivirtauksista happihoitoa, ei-invasiivista tai invasiivista ventilaatiota ja ECMO-hoitoa. Tässä tutkimuksessa 9 785 tutkittavaa satunnaistettiin Isossa-Britanniassa saamaan kertainfuusiona laskimoon 4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia sekä tavanomaista hoitoa (n = 4 839) tai pelkästään tavanomaista hoitoa (n = 4 946). Tutkittaville voitiin antaa tavanomaisen hoidon lisäksi 0:sta 4:ään hoitoa.

Tutkittavilla oli kliinisesti epäilty tai laboratoriossa varmistettu SARS-CoV-2-infektio, ja heidät otettiin tutkimukseen mukaan hengitystuen tarpeesta riippumatta. Analyysin potilasjoukot määriteltiin lähtötilanteen serologisten testien tulosten perusteella.

Lähtötilanteessa iän keskiarvo oli 62 vuotta (30 % tutkittavista oli 70-vuotiaita tai vanhempia, ja mukana oli 11 iältään ≥ 12 – < 18-vuotiasta nuorta) ja 63 % tutkittavista oli miehiä. Demografiset ja sairauden ominaisuudet olivat lähtötilanteessa hyvin tasapainossa kasirivimabi- ja imdevimabihoitoa ja pelkästään tavanomaista hoitoa saaneissa hoitoryhmissä. Tutkittavat otettiin tutkimukseen mukaan, kun pääasiainen variantti Isossa-Britanniassa oli B.1.1.7 (alfa). Tutkittavien saama hengityksen tukihoito jakautui siten, että 7 % ei saanut lisähapetta, 61 % sai pelkästään hapetta, 26 % sai ei-invasiivista ventilaatiota ja 6 % sai invasiivista ventilaatiota (mukaan lukien 17 ECMO-hoitoa saanutta tutkittavaa). Tutkittavista, jotka olivat lähtötilanteessa seronegatiivisia, 10 % ei saanut lähtötilanteessa lisähapetta, 66 % sai pelkästään hapetta, 21 % sai ei-invasiivista ventilaatiota ja 2 % sai invasiivista ventilaatiota (mukaan lukien 1 ECMO-hoitoa saanut tutkittava). Noin 94 % kaikista satunnaistetuista tutkittavista sai kortikosteroideja osana tavanomaista perushoitoa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli mihin tahansa syyhyn liittyvä 28 päivän kuolleisuus lähtötilanteessa seronegatiivisilla satunnaistetuilla tutkittavilla. Tulokset esitetään taulukossa 8.

Taulukko 8: Tiivistelmä RECOVERY-tutkimuksen ensisijaisen päätetapahtuman tuloksista

	4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia (laskimoon) yhdistelmänä tavanomaisen hoidon kanssa	Pelkkä tavanomainen hoito
	n = 1 633	n = 1 520
Mihin tahansa syyhyn liittyvä 28 päivän kuolleisuus seronegatiivisilla tutkittavilla		
Mihin tahansa syyhyn liittyvä kuolleisuus, tutkittavien lkm (%)	396 (24 %)	452 (30 %)
Ilmaantuvuuden suhdeluku (95 %:n luottamusväli)	0,79 (0,69–0,91) (p = 0,0009)	

Seropositivisilla tutkittavilla mihin tahansa syyhyn liittyvä 28 päivän kuolleisuus oli kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmää saaneessa haarassa 16 % (410/2 636) ja pelkkää tavanomaista hoitoa saaneessa haarassa 15 % (384/2 636) (ilmaantuvuuden suhdeluku 1,09 [95 %:n luottamusväli 0,94–1,25]).

Iältään \geq 80-vuotiaiden seronegatiivisten tutkittavien mihin tahansa syyhyn liittyvä 28 päivän kuolleisuus oli kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmää saaneessa haarassa 54,5 % (126/231) ja pelkkää tavanomaista hoitoa saaneessa haarassa 57,5 % (134/233) (ilmaantuvuuden suhdeluku 0,97 [95 %:n luottamusväli 0,76–1,25]).

Toissijaisen päätetapahtuman tilastollinen testaus tehtiin hierarkian ulkopuolella, minkä vuoksi se katsotaan deskriptiiviseksi.

Toissijainen päätetapahtuma oli kotiutuminen sairaalasta elossa 28 päivän kuluessa. Se oli yleisempi koko satunnaistetulla seronegatiivisella potilasjoukolla, joka sai kasirivimabi- ja imdevimabihoitoa, pelkkää tavanomaista hoitoa saaneisiin verrattuna (64 % vs. 58 %; ilmaantuvuuden suhdeluku 1,19 [95 %:n luottamusväli 1,09–1,31]), ja sairaalahoitoaika oli neljä päivää (mediaani) lyhyempi (13 päivää vs. 17 päivää).

Koko satunnaistetussa seronegatiivisessa potilasjoukossa, joka ei saanut lähtötilanteessa invasiivista hengityskonehoitoa, kasirivimabi- ja imdevimabihoitoon liittyi pienempi riski yhdistettyyn päätetapahtumaan etenemisestä, joka oli invasiivinen hengityskonehoito tai kuolema (31 % vs. 37 %, riskisuhde 0,83 [95 %:n luottamusväli 0,75–0,92]).

COV-2066

COV-2066 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontroloitu kliininen tutkimus, jossa kasirivimabia ja imdevimabia arvioitiin sairaalahoidossa olevien COVID-19-tautia sairastavien potilaiden hoitoon, kun potilailta oli käytössä pienivirtauksisia happilaitteita (esim. happinaamari tai happiviikset) tai potilas ei saanut lisähapetta. Tässä vaiheen 2/3 tutkimuksessa 1 197 tutkittavalla SARS-CoV-2-infektion RT-qPCR-testituloksella lähtötilanteessa positiivinen, ja heidät satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan laskimoon kertainfuusiona 1200 mg kasirivimabia ja 1200 mg imdevimabia (n = 406), 4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia (n = 398) tai lumelääkettä (n = 393); kaikki tutkittavat saivat kasirivimabia ja imdevimabia tai lumelääkettä COVID-19-tautiin annettavan tavanomaisen hoidon lisänä. Kokonaisotoskoko oli oletettua pienempi, koska tutkimus lopetettiin varhain usean kuukauden vähäisen potilasrekrytoinnin jälkeen. Havaitut vaikutukset potilailta, jotka eivät saaneet lisähapetta tai joilla oli käytössä pienivirtauksisia happilaitteita, olivat yleisesti samankaltaisia 2400 mg:n kasirivimabi- ja imdevimabiannoksia ja 8000 mg:n kasirivimabi- ja imdevimabiannoksia saaneilla potilailta, mikä osoittaa sen, ettei annoksella ollut tässä potilasjoukossa vaikutusta. Tehon analyysissä nämä annosryhmät yhdistettiin vertailtaessa niitä lumeryhmään.

län mediaani oli lähtötilanteessa 62 vuotta (44 % tutkittavista oli 65-vuotiaita tai vanhempia), ja 54 % tutkittavista oli miehiä, 43 % oli seronegatiivisia, 48 % oli seropositiivisia ja 9 %:n serostatus ei ollut tiedossa. Tutkittavien lähtötilanteessa saama hengityksen tukihoidon jakautui siten, että 44 % ei saanut lisähappea ja 56 %:lla oli käytössä pienivirtauksisia happilaitteita. Ennen satunnaistamista noin 33 % tutkittavista sai remdesiviiria ja 50 % sai systeemisiä kortikosteroideja osana tavanomaista perushoitoa. Demografiset ja sairauden ominaisuudet olivat lähtötilanteessa hyvin tasapainossa kasirivimabia ja imdevimabia saaneiden ryhmien ja lumehoidon saaneen ryhmän välillä.

Virologisen tehon ensisijainen päätetapahtuma oli viruskuorman (\log_{10} kopiota/ml) päivittäisen muutoksen aikapainotettu keskiarvo lähtötilanteesta päivään 7; tutkittavilla, jotka olivat seronegatiivisia ja joista oli lähtötilanteessa positiivinen SARS-CoV-2-infektion RT-qPCR-testitulokset, viruskuorma mitattiin nenänielusta otetusta pyyhkäisyntyteestä RT-qPCR-menetelmällä. Yhdistetyssä annosryhmässä kasirivimabi- ja imdevimabihoito pienensi viruskuorman (\log_{10} kopiota/ml) pienimmän neliösumman keskiarvoa tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna (kasirivimabin ja imdevimabin osalta $-0,28 \log_{10}$ kopiota/ml; $p = 0,0172$).

Ensisijainen kliininen päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus positiivisen SARS-CoV-2-infektiota koskevan RT-qPCR-testituloksen saaneista, jotka kuolivat tai joutuivat hengityskonehoitoon.

Yhdistetyissä annosryhmissä kasirivimabi- ja imdevimabihoito vähensi niiden tutkittavien osuutta, joiden viruskuorma oli suuri ja jotka kuolivat tai joutuivat hengityskonehoitoon päivästä 6 päivään 29, mutta tämä päätetapahtuma ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä (suhteellinen riskin vähenemä [RRR] 25,5 % [95 %:n luottamusväli $-16,2-52,2$ %]; $p = 0,2048$).

Yhdistetyissä annosryhmissä kasirivimabi- ja imdevimabihoito vähensi niiden seronegatiivisten tutkittavien osuuden suhteellista riskiä 47,1 % (95 %:n luottamusväli 10,2–68,8 %), jotka kuolivat tai joutuivat hengityskonehoitoon päivästä 6 päivään 29.

Kaikkien satunnaistettujen, iältään ≥ 80 -vuotiaiden seronegatiivisten tutkittavien *post hoc* -analyysissä mihin tahansa syyhyn liittyvä kuolleisuus päivästä 1 päivään 29 oli kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmää saaneessa haarassa (yhdistetyt annokset) 18,1 % (19 tutkittavaa 105:stä) ja lumelääkehaarassa 30,0 % (18 tutkittavaa 60:sta) (ilmaantuvuuden suhdeluku 0,60 [95 %:n luottamusväli 0,34–1,06]).

COVID-19-taudin estohoito

COV-2069 oli kliininen satunnaistettu, lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, jossa ihon alle annettuja 600 mg:n kasirivimabiannoksia ja 600 mg:n imdevimabiannoksia verrattiin lumelääkkeeseen COVID-19-taudin estohoitoon oireettomille henkilöille, joilla samassa kotitaloudessa oli oireinen SARS-CoV-2-infektion saanut potilas (indeksitapaukset). Tutkittavat eivät olleet aiemmin saaneet rokotusta SARS-CoV-2-infektiota vastaan.

Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan kasirivimabia ja imdevimabia tai lumelääkettä 96 tunnin kuluessa indeksitapauksen näytteenotosta, josta saatiin positiivinen SARS-CoV-2-infektion (RT-qPCR-) testitulokset.

Satunnaistetut tutkittavat, joiden SARS-CoV-2 RT-qPCR -testitulokset olivat lähtötilanteessa negatiiviset, liitettiin kohorttiin A, ja ne, joiden SARS-CoV-2 RT-qPCR -testitulokset olivat positiiviset, liitettiin kohorttiin B.

Kohortti A

Ensisijaiseen analyysijoukkoon kuuluivat lähtötilanteessa SARS-CoV-2 RT-qPCR -negatiiviset ja seronegatiiviset henkilöt. Ensisijaiseen analyysijoukkoon ei otettu mukaan tutkittavia, jotka olivat seropositiivisia tai joiden lähtötilanteen serologinen status oli määrittelemätön/puuttui.

Lähtötilanteessa ensisijaisessa analyysijoukossa tutkittavien iän mediaani oli 44 vuotta (9 % tutkittavista oli 65-vuotiaita tai sitä vanhempia), ja 54 % tutkittavista oli naisia. Lähtötilanteen demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet olivat hyvin tasapainoiset kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmää sekä lumelääkettä saaneessa potilasjoukossa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus, joille kehittyi oireinen RT-qPCR-menetelmällä varmennettu COVID-19-tauti päivään 29 mennessä. COVID-19-taudin kehittymisen riski pieneni tilastollisesti merkitsevästi, 81 %, kasirivimabia ja imdevimabia saaneessa joukossa verrattuna lumelääkettä saaneeseen joukkoon. Herkkyysanalyysiin otettiin mukaan kaikki lähtötilanteessa RT-qPCR-negatiiviset tutkittavat lähtötilanteen serologisesta statuksesta riippumatta. Siinä todettiin kasirivimabi- ja imdevimabihoidossa COVID-19-taudin kehittymisen tilastollisesti merkitsevä riskin vähenemä 82 % lumelääkkeeseen verrattuna.

Taulukko 9: Tutkimuksen COV-2069 kohortin A primaarianalyysi

	Kasirivimabi ja imdevimabi (1 200 mg:n kerta-annos)	Lumelääke
Ensisijainen analyysijoukko: lähtötilanteessa seronegatiiviset	n = 753	n = 752
COVID-19-taudin riski		
päivään 29 mennessä (ensisijainen päätetapahtuma)		
vakioimaton riskin pieneneminen (vakioitu kerroinsuhde, p-arvo) ¹	81 % (0,17; p < 0,0001)	
tutkittavat (lukumäärä), joilla todettiin tapahtumia	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

¹ Luottamusväli ja p-arvo perustuvat kerroinsuhteeseen (kasirivimabi- ja imdevimabiryhmä vs lumeryhmä) logistisessa regressiomallissa, jossa kiinteät kategoriavaikutukset ovat hoitoryhmä, ikäryhmä (ikä vuosina: >= 12 – < 50 ja >= 50) sekä maantieteellinen alue (Yhdysvallat vs muu maailma).

Kohortti B

Ensisijaiseen analyysijoukkoon kuuluivat lähtötilanteessa oireettomat SARS-CoV-2 RT-qPCR -positiiviset ja seronegatiiviset henkilöt.

Lähtötilanteessa ensisijaisessa analyysijoukossa tutkittavien iän mediaani oli 40 vuotta (11 % tutkittavista oli 65-vuotiaita tai sitä vanhempia), ja 55 % tutkittavista oli naisia. Lähtötilanteen demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet olivat hyvin tasapainoiset kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmää sekä lumelääkettä saaneessa potilasjoukossa.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus, joille kehittyi RT-qPCR-varmennettu COVID-19-tauti päivään 29 mennessä. COVID-19-taudin kehittymisen riski pieneni kasirivimabin ja imdevimabin käytössä 31 % lumelääkkeeseen verrattuna. Herkkyysanalyysissa, johon otettiin mukaan kaikki lähtötilanteessa RT-qPCR-positiiviset tutkittavat serologisesta statuksesta riippumatta, kasirivimabi ja imdevimabi pienensivät RT-qPCR-varmennetun COVID-19-taudin riskiä 35 % lumelääkkeeseen verrattuna.

Taulukko 10: Tutkimuksen COV-2069 kohortin B primaarianalyysi

	Kasirivimabi ja imdevimabi (1 200 mg:n kerta-annos)	Lumelääke
Ensisijainen analyysijoukko: lähtötilanteessa seronegatiiviset	n = 100	n = 104
COVID-19-taudin riski		
Riskin pieneneminen päivään 29 mennessä (ensisijainen päätetapahtuma)		
vakioimaton riskin pieneneminen (vakioitu kerroinsuhde, p-arvo) ¹	31 % (0,54; p = 0,0380)	
tutkittavat (lukumäärä), joilla todettiin tapahtumia	29 (29 %)	44 (42,3 %)

¹ Luottamusväli ja p-arvo perustuvat kerroinsuhteeseen (kasirivimabi- ja imdevimabiryhmä vs lumeryhmä) logistisessa regressiomallissa, jossa kiinteät kategoriavaikutukset ovat hoitoryhmä, ikäryhmä (ikä vuosina: >= 12 – < 50 ja >= 50) sekä maantieteellinen alue (Yhdysvallat vs muu maailma).

5.2 Farmakokinetiikka

Sekä kasirivimabin että imdevimabin farmakokinetiikka oli lineaarista ja suhteessa annokseen kliinisissä tutkimuksissa laskimoon (150–4 000 mg kumpaakin monoklonaalista vasta-ainetta) ja ihon alle (300 mg ja 600 mg kumpaakin monoklonaalista vasta-ainetta) annetuilla annosväleillä arvioituina.

Keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}), käyrän alle jäävä pinta-ala päivinä 0–28 (AUC_{0-28}) ja pitoisuus 28 päivää kasirivimabin ja imdevimabin annon jälkeen (C_{28}) olivat verrannolliset, kun laskimoon annettiin joko kerta-annos 1 200 mg (600 mg kumpaakin monoklonaalista vasta-ainetta) (keskimääräinen huippupitoisuus [C_{max}]: kasirivimabi 182,7 mg/l ja imdevimabi 181,7 mg/l; käyrän alle jäävä pinta-ala päivinä 0–28 [AUC_{0-28}]: kasirivimabi 1 754,9 mg.vrk/l ja imdevimabi 1 600,8 mg.vrk/l; pitoisuus 28 päivää kasirivimabin ja imdevimabin annon jälkeen [C_{28}]: kasirivimabi 37,9 mg/l ja imdevimabi 27,3 mg/l), tai ihon alle annettiin kerta-annos 1 200 mg (600 mg kumpaakin monoklonaalista vasta-ainetta) (keskimääräinen huippupitoisuus [C_{max}]: kasirivimabi 52,5 mg/l ja imdevimabi 49,2 mg/l; käyrän alle jäävä pinta-ala päivinä 0–28 [AUC_{0-28}]: kasirivimabi 1 121,7 mg.vrk/l ja imdevimabi 1 016,9 mg.vrk/l; pitoisuus 28 päivää kasirivimabin ja imdevimabin annon jälkeen [C_{28}]: kasirivimabi 30,5 mg/l ja imdevimabi 25,9 mg/l).

Annettaessa lisähappea tarvitseville potilaille laskimoon 8000 mg:n kerta-annos (4000 mg kumpaakin monoklonaalista vasta-ainetta) kasirivimabin keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}) oli 1 046 mg/l, käyrän alle jäävä pinta-ala päivinä 0–28 (AUC_{0-28}) oli 9 280 mg.vrk/l ja pitoisuus 28 päivää annon jälkeen (C_{28}) oli 165,2 mg/l ja imdevimabin keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}) oli 1 132 mg/l, käyrän alle jäävä pinta-ala päivinä 0–28 (AUC_{0-28}) oli 8 789 mg.vrk/l ja pitoisuus 28 päivää annon jälkeen (C_{28}) oli 136,2 mg/l.

Altistusta edeltävänä profylaksina laskimoon tai ihon alle annettavan 600 mg:n kasirivimabi- ja imdevimabialoitusannoksen (latausannoksen) sekä sen jälkeisen hoito-ohjelman kuukausittaisten 300 mg:n kasirivimabi- ja imdevimabiannosten jälkeen ennustetut kasirivimabin ja imdevimabin pienimmät vakaan tilan pitoisuudet (mediaani) seerumissa ovat samankaltaiset kuin päivänä 29 havaitut keskimääräiset pitoisuudet seerumissa annettaessa ihon alle 1 200 mg:n kerta-annos kasirivimabia ja imdevimabia (600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia).

Imeytyminen

Laskimoon annettu kasirivimabin ja imdevimabin kerta-annos sai infuusion lopussa aikaan huippupitoisuuden seerumissa. Kasirivimabin ja imdevimabin huippupitoisuuden saavuttamiseen seerumissa kuluvan ajan mediaani (vaihteluväli) annettaessa ihon alle kerta-annoksena 600 mg kumpaakin monoklonaalista vasta-ainetta on kasirivimabin osalta 6,7 (vaihteluväli 3,4–13,6) vuorokautta ja imdevimabin osalta 6,6 (vaihteluväli 3,4–13,6) vuorokautta. Annettaessa kumpaakin monoklonaalista vasta-ainetta 600 mg:n kerta-annos ihon alle kasirivimabin arvioitu biologinen hyötyosuus on 71,8 % ja imdevimabin 71,7 %.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä kasirivimabin jakautumistilavuudeksi arvioitiin 7,072 l ja imdevimabin jakautumistilavuudeksi 7,183 l.

Biotransformaatio

Koska kasirivimabi ja imdevimabi ovat ihmisen monoklonaalisia IgG1-vasta-aineita, ne eivät oletettavasti pilkkoudu pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi kataboliareittien kautta samalla tavoin kuin endogeeniset IgG-vasta-aineet.

Eliminaatio

Keskimääräiset (5., 95. persentiili) eliminaation puoliintumisajat seerumissa kummankin monoklonaalisen vasta-aineen 600 mg:n annoksen jälkeen olivat kasirivimabin osalta 29,8 (16,4–43,1) päivää ja imdevimabin osalta 26,2 (16,9–35,6) päivää. Kasirivimabin keskimääräinen (5., 95. persentiili) puhdistuma oli 0,188 (0,11–0,30) ja imdevimabin keskimääräinen (5., 95. persentiili) puhdistuma oli 0,227 (0,15–0,35).

Lisähappea tarvitsevien potilaiden keskimääräinen (5., 95. persentiili) seerumin eliminaation puoliintumisaika kummankin monoklonaalisen vasta-aineen 4000 mg:n annoksen jälkeen oli kasirivimabin osalta 21,9 (12,4–36,9) vuorokautta ja imdevimabin osalta 18,8 (11,7–29,4) vuorokautta. Kasirivimabin keskimääräinen (5., 95. persentiili) puhdistuma oli 0,303 (0,156–0,514) ja imdevimabin keskimääräinen (5., 95. persentiili) puhdistuma oli 0,347 (0,188–0,566).

Pediatriset potilaat

Kerta-annoksen 1 200 mg laskimoon saaneilla nuorilla (COV-2067-tutkimuksen 12-vuotiaat ja vanhemmat, vähintään 40 kg painavat) COVID-19-potilailla kasirivimabipitoisuuden keskiarvo ± keskihajonta oli infuusion lopussa 172 ± 96,9 mg/l ja 28 päivää annon jälkeen 54,3 ± 17,7 mg/l ja imdevimabipitoisuuden keskiarvo ± keskihajonta oli infuusion lopussa 183 ± 101 mg/l ja 28 päivää annon jälkeen 45,3 ± 13,1 mg/l.

Kerta-annoksen 1 200 mg ihon alle saaneilla nuorilla (COV-2069-tutkimuksen 12-vuotiaat ja vanhemmat, vähintään 40 kg painavat), joilla ei ollut SARS-CoV-2-infektiota, kasirivimabipitoisuuden keskiarvo ± keskihajonta oli 28 päivää annon jälkeen 44,9 ± 14,7 mg/l ja imdevimabipitoisuuden keskiarvo ± keskihajonta oli 28 päivää annon jälkeen 36,5 ± 13,2 mg/l.

Kasirivimabin ja imdevimabin farmakokinetiikkaa < 12-vuotiailla lapsilla ei ole vielä varmistettu.

Kasirivimabin ja imdevimabin farmakokinetiikkaa < 18-vuotiailla lapsilla, jotka tarvitsevat lisähappea, ei ole vielä varmistettu.

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ikää (18–96 vuotta) ei tunnistettu merkitseväksi farmakokinetiikkaan vaikuttavaksi kovariaatiksi kasirivimabin tai imdevimabin suhteen.

Munuaisten vajaatoiminta

Kasirivimabi ja imdevimabi eivät molekyylipainonsa (> 69 kDa) vuoksi oletettavasti eliminoidu merkitsevässä määrin munuaisten kautta.

Maksan vajaatoiminta

Kasirivimabi ja imdevimabi eivät oletettavasti eliminoidu merkitsevässä määrin maksan kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kasirivimabilla ja imdevimabilla ei ole tehty karsinogeenisuutta, genotoksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia. Vasta-aineet, kuten kasirivimabi ja imdevimabi, eivät oletettavasti ole genotoksisia eivätkä karsinogeenisiä. Kasirivimabilla ja imdevimabilla tehdyssä kudosten ristireaktiivisuutta selvittäneessä tutkimuksessa, jossa käytettiin aikuisen ihmisen ja apinan kudoksia sekä ihmisen sikiökudosta, ei havaittu sitoutumista.

Jaavanmakakeilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa havaittiin haitattomia maksalöydöksiä (lievää ohimenevää ASAT- ja ALAT-arvojen suurenemista).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti
polysorbaatti 80
sakkaroosi
injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo: 2 vuotta

300 mg:n injektio pullo t yhtä käyttökertaa varten, yhteispakkaus

Ensimmäisen puhkaisun jälkeen: lääkevalmiste pitää käyttää välittömästi ja mahdollinen jäljelle jäävä valmiste pitää hävittää.

Laskimoon annettava laimennettu liuos

Injektio pullossa oleva liuos pitää laimentaa ennen antoa. Käyttövalmis infuusioliuos on tarkoitus käyttää heti. Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 20 tuntia huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa) ja 72 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta käyttövalmis infuusioliuos pitää käyttää välittömästi. Jos liuosta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jos liuos säilytetään jääkaapissa, infuusiopussin pitää antaa lämmitä huoneenlämpöiseksi noin 30 minuutin ajan ennen antoa laskimoon.

Ihon alle annettavia injektioita varten olevien ruiskujen säilytys

Valmiste pitää antaa heti, kun ruiskut on saatettu käyttökuntoon. Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa) ja 72 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jos valmiste säilytetään jääkaapissa, ruiskujen pitää antaa lämmitä huoneenlämpöiseksi noin 10–15 minuutin ajan ennen antoa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Ei saa ravistaa.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ronapreve toimitetaan kirkkaissa tyyppin I lasia olevissa 6 ml:n injektiopulloissa.

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektio-/infuusioneste, liuos, injektiopullo yhtä käyttökertaa varten

Yksi kotelo sisältää yhden injektiopullon kumpaakin vasta-ainetta:

Pakkaus, joka sisältää kaksi 6 ml:n tyyppin 1 lasista injektiopulloa, joissa on butyylikumitulppa. Toinen injektiopulloista sisältää 2,5 ml liuosta, joka sisältää 300 mg kasirivimabia, ja toinen injektiopulloista sisältää 2,5 ml liuosta, joka sisältää 300 mg imdevimabia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ronapreve-valmisteen saattaminen käyttökuntoon laskimoon annettavaa infuusiota varten

Terveydenhuollon ammattilaisen pitää saattaa Ronapreve käyttökuntoon aseptista tekniikkaa noudattaen:

1. Ota kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät injektiopullot jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi noin 20 minuutin ajan ennen käyttökuntoon saattamista.
 - Älä altista injektiopulloja suoralle lämmölle.
 - Älä ravista injektiopulloja.
2. Tarkista kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät injektiopullot silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten ja värimuutosten varalta. Jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia, injektiopullo on hävitettävä ja otettava uusi injektiopullo.
 - Liuoksen on jokaisessa injektiopullossa oltava kirkasta tai hieman opaalinhoitoista ja väritöntä tai vaaleankeltaista.
3. Ota esitäytetty infuusiopussi (polyvinyylidikloridia [PVC] tai polyolefinia [PO]), joka sisältää 50 ml, 100 ml, 150 ml tai 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta.
4. Vedä kustakin injektiopullosta steriiliä ruiskua ja neulaa käyttäen tarvittava tilavuus kasirivimabia ja imdevimabia, ja ruiskuta ne esitäytettyyn infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta (ks. kohta 4.2, taulukko 1).
5. Sekoita infuusiopussia varovasti kääntelemällä. Älä ravista.
6. Ronapreve on säilytysaineeton, ja siksi laimennettu infuusioliuos pitää antaa välittömästi.

Ronapreve-infuusion anto laskimoon

- Kerää suositellut tarvikkeet infuusiota varten:
 - polyvinyylidikloridista (PVC), polyeteenipinnoitetusta (PE) PVC:stä tai polyuretaanista (PU) valmistettu infuusiovälineistö
 - kiinteä (in-line) tai irrallinen (add-on) 0,2–5 mikrom:n polyeetterisulfoni-, polysulfoni- tai polyamidisuodatin laskimoon antoa varten.
- Kiinnitä infuusiovälineistö infuusiopussiin.
- Esivalmistelet infuusiovälineistö.
- Anna koko infuusiopussin sisältö pumpun tai painovoiman avulla käyttäen infuusioletkua, jossa on steriili, kiinteä (in-line) tai irrallinen (add-on) 0,2–5 mikrom:n polyeetterisulfoni-, polysulfoni- tai polyamidisuodatin laskimoon antoa varten.

- Käyttövalmiiksi saatettua infuusioliuosta ei saa antaa samanaikaisesti minkään muun lääkevalmisteen kanssa. Kasirivimabin ja imdevimabin yhteensopivuus muiden laskimoon annettavien liuosten ja lääkevalmisteiden kuin 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksen tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksen kanssa ei ole tiedossa.
- Infuusion lopuksi huuhtelee infuusioletku 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella, jotta potilas saa varmasti koko annoksen.
- Potilasta pitää seurata laskimoon annetun infuusion jälkeen paikallisten käytäntöjen mukaisesti.

Ronapreve-valmisteen saattaminen käyttökuntoon ihon alle annettavaa injeksiota varten

Ota kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät injeksiopullot jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi noin 20 minuutin ajan ennen käyttökuntoon saattamista.

Älä altista injeksiopulloja suoralle lämmölle.

Älä ravista injeksiopulloja.

Tarkista kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät injeksiopullot silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten ja värimuutosten varalta. Jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia, injeksiopullo on hävitettävä ja otettava uusi injeksiopullo. Liuoksen on jokaisessa injeksiopullossa oltava kirkasta tai hieman opaalinhoitoista ja väritöntä tai vaaleankeltaista.

1. Ronapreve-valmiste on saatettava käyttökuntoon käyttäen tarvittavaa määrää ruiskuja (ks. kohta 4.2, taulukko 3). Ota valmiiksi 3 ml:n tai 5 ml:n polypropeeniruiskut, joissa on luer-liitin ja 21 G:n siirtoneula.
2. Vedä steriiliä ruiskua ja neulaa käyttäen tarvittava tilavuus kasirivimabia ja imdevimabia kustakin injeksiopullostani ruiskuihin (ks. kohta 4.2, taulukko 3). 1 200 mg:n kokonaisuannosta varten tarvitaan yhteensä 4 ruiskua ja 600 mg:n kokonaisuannosta varten 2 ruiskua. Mahdollisen jäljelle jäävän valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.
3. Vaihda 21 G:n siirtoneula 25 G:n tai 27 G:n neulaan ihon alle annettavaa injeksiota varten.
4. Tämä valmiste on säilytysaineeton, siksi se pitää antaa heti, kun ruiskut on saatettu käyttökuntoon. Jos valmistetta ei voida antaa heti, kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät ruiskut voidaan säilyttää korkeintaan 72 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja korkeintaan 24 tuntia huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa). Jos valmiste säilytetään jääkaapissa, ruiskujen pitää antaa lämmetä huoneenlämpöiseksi noin 10–15 minuutin ajan ennen antoa.

Ronapreve-injektion antaminen ihon alle

- 1 200 mg:n (600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia) Ronapreve-annosta varten tarvitaan 4 ruiskua (ks. kohta 4.2, taulukko 3), jotka valmistellaan ihon alle annettavaa injeksiota varten.
- 600 mg:n (300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia) Ronapreve-annosta varten tarvitaan 2 ruiskua (ks. kohta 4.2, taulukko 3), jotka valmistellaan ihon alle annettavaa injeksiota varten.
- Anna injektiot annettavan tilavuuden vuoksi ihon alle peräkkäin kehon eri kohtiin (reiden yläosaan, olkaparran ulkosyrjään tai vatsaan välttämällä 5 cm:n etäisyydellä navasta olevaa aluetta ja vyötärölinjaa).

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Noudata huolellisesti seuraavia ruiskujen ja lääkinnällisten terävien esineiden käyttöä ja hävittämistä koskevia ohjeita:

- Neuloja ja ruiskuja ei koskaan saa käyttää uudelleen.
- Laita kaikki käytetyt neulat ja ruiskut terävälle jätteelle tarkoitettuun säiliöön (pistonkestävä keräysastia).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1601/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. marraskuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 332 mg:n moniannosinjektiopullot, yhteispakkaus

Yksi kasirivimabi-moniannosinjektiopullo sisältää kasirivimabia 1 332 mg / 11,1 ml (120 mg/ml).
Yksi imdevimabi-moniannosinjektiopullo sisältää imdevimabia 1 332 mg / 11,1 ml (120 mg/ml).

Kasirivimabi ja imdevimabi ovat rekombinantteja ihmisen monoklonaalisia IgG1-vasta-aineita, jotka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen ja väritön tai vaaleankeltainen neste, jonka pH on 6,0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ronapreve on tarkoitettu

- COVID-19-taudin hoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille, jotka eivät tarvitse lisähappia ja joilla on tavanomaista suurempi riski, että COVID-19-tauti kehittyy vaikeaksi
- COVID-19-taudin hoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille, jotka saavat lisähappia ja joiden SARS-CoV-2-vasta-ainetestitulokset on negatiiviset
- COVID-19-taudin estohoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille.

Ronapreve-valmisteen käytössä pitää ottaa huomioon Ronapreve-valmisteen vaikutus kyseistä virusvarianttia vastaan. Ks. kohdat 4.4 ja 5.1

4.2 Annostus ja antotapa

Antamisen yhteydessä pitää olla tarvittaessa valmius vaikeiden yliherkkyysoireiden, kuten anafylaksian, hoitoon. Potilaita pitää seurata valmisteen annon jälkeen paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti.

Annostus

Hoito

Annos potilaille, jotka eivät tarvitse lisähapetta, on 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia yhtenä infuusiona laskimoon tai injektiona ihon alle (ks. taulukot 1 ja 3). Ks. kohdat 4.4 ja 5.1. Vain tälle potilasryhmälle kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmä pitää antaa 7 päivän kuluessa COVID-19-oireiden alkamisesta.

Annos potilaille, jotka tarvitsevat lisähapetta (mukaan lukien pienivirtauksisen tai suurivirtauksisen happilaitteen käyttö, hengityskonehoito tai ECMO-hoito eli veren kehonulkoisen happeuttaminen) on 4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia yhtenä infuusiona laskimoon (ks. Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml -valmisteen valmisteyhteenvedon taulukko 2). Ks. kohta 5.1.

Estohoito

Altistuksen jälkeinen profylaksi

Aikuisten potilaiden ja 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien, vähintään 40 kg painavien nuorten potilaiden annos on 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia yhtenä infuusiona laskimoon tai injektiona ihon alle (ks. taulukot 1 ja 3).

Kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmä pitää antaa mahdollisimman pian COVID-19-kontaktin jälkeen.

Altistusta edeltävä profylaksi

Aikuisten potilaiden ja 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien, vähintään 40 kg painavien nuorten potilaiden aloitusannos on 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia yhtenä infuusiona laskimoon tai injektiona ihon alle (ks. taulukot 1 ja 3). Seuraavat annokset 300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia yhtenä infuusiona laskimoon tai injektiona ihon alle voidaan antaa 4 viikon välein, kunnes profylaksia ei enää tarvita. Yli 24 viikon ajan (6 annosta) toistetuista annoksista ei ole tietoja.

Annoksen unohtuminen

Jos Ronapreve-annos jää altistusta edeltävänä profylaksina käytettäessä toistuvassa annossa väliin, se pitää antaa mahdollisimman pian. Sen jälkeen antoaikataulua pitää mukauttaa siten, että annosten väliin jää riittävä aika.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

Kasirivimabin ja imdevimabin turvallisuutta ja tehoa < 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ronapreve on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon tai ihon alle.

Infuusio laskimoon

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Ronapreve-valmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ja antamisesta.

Taulukko 1: Suositukset 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia tai 300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia sisältävän annoksen laimentamiseen sekä ohjeet infuusion antamiseen laskimoon

Käyttöaihe	9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta sisältävän esitätetyn infuusiopussin koko	Ronapreve-annos	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullosta vedettävä tilavuus, joka ruiskutetaan yhteen esitätettyyn infuusiopussiin, joka sisältää samanaikaisesti annettavaksi 50–250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta	Infuusion vähimmäiskesto
Hoito (potilaat, jotka eivät saa lisähapetta), altistuksen jälkeinen profylaksi (kerta-annos), altistusta edeltävä profylaksi (aloitusannos)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia	10 ml	5 ml yhdestä 1 332 mg kasirivimabia sisältävästä moniannosinjektiopullosta 5 ml yhdestä 1 332 mg imdevimabia sisältävästä moniannosinjektiopullosta	20 minuuttia
	250 ml				30 minuuttia
Altistusta edeltävä profylaksi (toistuva annos)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia	5 ml	2,5 ml yhdestä 1 332 mg kasirivimabia sisältävästä moniannosinjektiopullosta 2,5 ml yhdestä 1 332 mg imdevimabia sisältävästä moniannosinjektiopullosta	20 minuuttia
	250 ml				30 minuuttia

Taulukko 2: Suositukset 4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia sisältävän annoksen laimentamiseen sekä ohjeet infuusion antamiseen laskimoon

Käyttöaihe	9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta sisältävän esitätetyn infuusiopussin koko	Ronapreve-annos	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullosta vedettävä tilavuus, joka ruiskutetaan yhteen esitätettyyn infuusiopussiin, joka sisältää samanaikaisesti annettavaksi 50–250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta	Infuusion vähimmäiskesto
Hoito (potilaat, jotka saavat lisähapetta)	250 ml*	4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia	66,6 ml	11,1 ml kolmesta 1 332 mg kasirivimabia sisältävästä moniannosinjektiopullosta 11,1 ml kolmesta 1 332 mg imdevimabia sisältävästä moniannosinjektiopullosta	60 minuuttia

* Ennen kasirivimabin ja imdevimabin lisäämistä vedä infuusiopussista 66,6 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta ja hävitä se

Infuusionopeutta voidaan hidastaa ja infuusio voidaan keskeyttää tai lopettaa, jos potilaalle ilmaantuu infuusion liittyviä tai muita haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Injektio ihon alle

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Ronapreve-valmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja antamisesta.

Kasirivimabi- ja imdevimabi-injektiot ihon alle pitää antaa peräkkäin kehon eri kohtiin (reiden yläosaan, olkavarren ulkosyrjään tai vatsaan välttämällä 5 cm:n etäisyydellä navasta olevaa aluetta sekä vyötärölinjaa).

Taulukko 3: Annoksen 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia tai 300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia saattaminen käyttökuntoon ihon alle annettavaa injektiota varten

Käyttöaihe	Ronapreve-annos	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullosta ruiskuun vedettävä tilavuus, yhteensä 4 ruiskua
Hoito (potilaat, jotka eivät saa lisähappea), altistuksen jälkeinen profylaksi (kerta-annos), altistusta edeltävä profylaksi (aloitusannos)	600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia	10 ml	2,5 ml (2 x) yhdestä 1 332 mg kasirivimabia sisältävästä moniannosinjektiopullosta 2,5 ml (2 x) yhdestä 1 332 mg imdevimabia sisältävästä moniannosinjektiopullosta
Käyttöaihe	Ronapreve-annos	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullosta ruiskuun vedettävä tilavuus, yhteensä 2 ruiskua
Altistusta edeltävä profylaksi (toistuva annos)	300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia	5 ml	2,5 ml yhdestä 1 332 mg kasirivimabia sisältävästä moniannosinjektiopullosta 2,5 ml yhdestä 1 332 mg imdevimabia sisältävästä moniannosinjektiopullosta

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annettun valmisteiden nimi ja erännumero dokumentoitava selkeästi.

Vaikutus SARS-CoV-2-variantteja vastaan

Ronapreve-hoitoa tai -estohoitoa koskevissa päätöksissä pitää ottaa huomioon tiedot kiertävien SARS-CoV-2-virusten ominaisuuksista, mukaan lukien paikalliset tai maantieteelliset erot ja saatavissa olevat tiedot herkkydestä Ronapreve-valmisteelle. Ks. kohta 5.1.

Jos tiedot molekyyli-testauksesta tai sekvensoinnista ovat saatavissa, ne on otettava huomioon viruslääkityksen valinnassa, jotta suljetaan pois ne SARS-CoV-2-variantit, joiden herkkyys Ronapreve-valmisteelle on osoitettu olevan heikentynyt.

Anto ihon alle COVID-19-taudin hoitoon

Kliinisissä tutkimuksissa ei arvioitu Ronapreve-valmisteen kliinistä tehoa, kun valmiste annettiin ihon alle COVID-19-taudin hoitoon (ks. kohta 5.1). Kasirivimabin ja imdevimabin farmakokinetiikka 48 tunnin aikana sen jälkeen, kun ihon alle annettiin 600 mg kumpaakin monoklonaalista vasta-ainetta, osoittaa altistuksen seerumissa olevan pienempi verrattuna samansuuruisen annoksen antamiseen laskimoon. Ei tiedetä, aiheutuuko eroista alkuvaiheen systeemisessä altistuksessa eroja kliiniseen tehoon. Antoreittiä ihon alle suositellaan käytettäväksi vain, jos valmistetta ei voi antaa laskimoon ja hoito voisi siten viivästyä.

Yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaksia

Yliherkkyysoireita, mukaan lukien anafylaksia, on ilmoitettu kasirivimabin ja imdevimabin antamisen yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos kliinisesti merkitsevän yliherkkyysoireen tai anafylaksian merkkejä tai oireita ilmenee, antaminen keskeytetään välittömästi ja aloitetaan asianmukainen lääkitys ja/tai tukihoido.

Valmisteen laskimoon ja ihon alle antamisen jälkeen on havaittu pyörtymistapauksia, joihin on liittynyt kouristuksia (ks. kohta 4.8). Pyörtymisen, johon liittyy kouristuksia, pitää erottaa kouristuskohtauksista ja hoitaa kliinisen tarpeen mukaan.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita on havaittu, kun kasirivimabiä ja imdevimabiä on annettu laskimoon.

Infuusioon liittyvät reaktiot olivat kliinisissä tutkimuksissa enimmäkseen keskivaikeita, ja niitä havaittiin tyypillisesti infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusiosta. Näiden reaktioiden yleisesti raportoituja merkkejä ja oireita olivat mm. pahoinvointi, vilunväristykset, huimaus (tai pyörtymisen), ihottuma, nokkosihottuma, kutina, tiheä hengitys ja kasvojen ja kaulan punoitus. Infuusioon liittyvät reaktiot voivat kuitenkin olla myös vaikeita tai henkeä uhkaavia, ja niihin voi liittyä muitakin merkkejä ja oireita.

Infuusioon liittyvän reaktion ilmetessä infuusio voidaan keskeyttää tai lopettaa tai infuusionopeutta voidaan hidastaa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varsinaisia lääkkeiden välisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kasirivimabi ja imdevimabi ovat monoklonaalisia vasta-aineita eivätkä ne erity munuaisten kautta tai metaboloitu sytokromi P450 -entsyymien välityksellä. Yhteisvaikutukset samanaikaisesti käytettävien munuaisten kautta erittyvien lääkevalmisteiden tai sytokromi P450 -entsyymien substraattien, indusoiden tai estäjien kanssa ovat epätodennäköisiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja kasirivimabin ja imdevimabin käytöstä raskaana oleville naisille.

Kasirivimabille ja imdevimabille kliinisissä tutkimuksissa altistuneista raskaana olevista naisista, rekisteriin perustuvasta kohortista ja markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta saaduista tiedoista, jotka käsittivät yhteensä 364 näille valmisteille altistunutta raskaana olevaa naista, ei tunnistettu kasirivimabin ja imdevimabin raskaudenaikaiseen käyttöön tai kehittyvän sikiön terveyteen liittyviä haittavaikutuksia. Eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi ei ole tehty. Ihmisen immunoglobuliini G1 (IgG1) -vasta-aineista tiedetään läpäisevän istukan. Ei tiedetä, aiheutuuko kasirivimabin ja imdevimabin mahdollisesta siirtymisestä hoidollista hyötyä tai riskejä kehittyvälle sikiölle. Kasirivimabi ja imdevimabi kohdentuvat suoraan SARS-CoV-2:n piikkiproteiiniin, joten kun huomioidaan, ettei kudosten ristireaktiivisuutta koskeneissa tutkimuksissa havaittu ristireaktiivisuutta

lisääntymis- tai sikiökudosten kanssa, haitallisia vaikutuksia kehittyvään sikiöön ei kuitenkaan oletettavasti ilmene. Ronapreve-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdolliset hyödyt ylittävät äitiin ja sikiöön kohdistuvat mahdolliset haitat, kun kaikki terveydelliset seikat otetaan huomioon. Jos nainen tulee raskaaksi tämän lääkehoidon aikana, hänelle pitää kertoa, ettei sikiöön kohdistuvista mahdollisista riskeistä ole tietoa.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö kasirivimabi ja imdevimabi ihmisen rintamaitoon, mutta äidin IgG-vasta-aineiden tiedetään erittyvän rintamaitoon muutamien päivien ajan synnytyksen jälkeen. Kasirivimabi ja imdevimabi kohdentuvat suoraan SARS-CoV-2:n piikkiproteiiniin, ja nieltyjen vasta-aineiden systeeminen imeytyminen on lisäksi vähäistä, joten Ronapreve-valmisteen antamista imetyksen aikana voidaan harkita, jos se on kliinisesti aiheellista.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ronapreve-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kasirivimabi- ja imdevimabihoitoa on kliinisissä tutkimuksissa saanut yhteensä 8 596 tutkittavaa (6 173 laskimoon ja 2 423 ihon alle).

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat yliherkkyysoireet, joihin kuuluvat infuusion liittyvät reaktiot ja injektiokohdan reaktiot.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset taulukossa 4 on lueteltu kohde-elimittäin ja esiintyvyyden mukaan. Yleisyydessä käytetään luokitusta: hyvin yleinen ($> 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 4: Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen tunnistetut haittavaikutukset:

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Anto laskimoon		
Immuunijärjestelmä	Anafylaksia	Harvinainen
	Yliherkkyys	Harvinainen
Hermosto	Huimaus* Pyörtyminen, johon liittyy kouristuksia	Melko harvinainen Tuntematon
Verisuonisto	Kasvojen ja kaulan punoitus*	HMelko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tiheä hengitys*	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi*	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina*	Melko harvinainen
	Ihottuma*	Melko harvinainen
	Nokkosihottuma*	Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Vilunväristykset*	Melko harvinainen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioon liittyvät reaktiot	Melko harvinainen
Anto ihon alle		
Veri ja imukudos	Lymfadenopatia	Melko harvinainen
Hermosto	Huimaus	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina ¹ *	Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktiot ¹	Yleinen
¹ Injektiokohdan reaktioita ovat mm. punoitus, kutina, mustelmat, turvotus, kipu, aristus, nokkosihottuma ja pyörtyminen, johon liittyy kouristuksia. * Joissakin tapauksissa infuusioon liittyvien reaktioiden ja injektiokohdan reaktioiden oireet ilmoitettiin omina haittavaikutuksinaan.		

Pediatriset potilaat

Anto laskimoon

RECOVERY-tutkimuksessa neljä iältään ≥ 12 – < 18 -vuotiasta nuorta sai kasirivimabi- ja imdevimabihoitoa. Tässä suppeassa potilasjoukossa havaittu turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla potilailla.

Anto ihon alle

Tutkimuksessa COV-2069 kasirivimabi- ja imdevimabihoitoa sai 66 iältään ≥ 12 – < 18 -vuotiasta nuorta. Havaittu turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aikuispotilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa on annettu jopa 4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia. Tätä suuremmista annoksista ei ole tietoja.

Kasirivimabin ja imdevimabin yliannostuksen hoitoon ei ole tunnettua spesifistä antidoottia. Yliannostuksen hoito käsittää yleiset elintoimintoja tukevat toimenpiteet, kuten vitaalitoimintojen seuranta ja potilaan kliinisen tilan tarkkailu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunoseerumit ja immunoglobuliinit, antiviraaliset monoklonaaliset vasta-aineet. ATC-koodi: J06BD07

Vaikutusmekanismi

Kasirivimabi (IgG1 κ) ja imdevimabi (IgG1 λ) ovat rekombinantteja ihmisen monoklonaalisia vasta-aineita, joiden Fc-alueita ei ole muokattu. Kasirivimabi ja imdevimabi sitoutuvat SARS-CoV-2-viruksen piikkiproteiinien ei-päällekkäisiin epitoppeihin RBD-alueella (reseptoria sitova domeeni). Tämä estää reseptoria sitovan domeenin sitoutumisen ihmisen angiotensiinikonvertaasi 2 (ACE2) -reseptoriin ja estää siten viruksen pääsyn soluihin.

Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

SARS-CoV-2-viruksen neutralointimäärityksessä Vero E6 -soluissa kasirivimabi, imdevimabi sekä niiden yhdistelmä neutraloivat SARS-CoV-2-viruksia (USA-WA1/2020-isolaatti) seuraavasti: kasirivimabin EC₅₀-arvo oli 37,4 pM (0,006 mikrog/ml), imdevimabin 42,1 pM (0,006 mikrog/ml) ja kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmän EC₅₀-arvo oli 31,0 pM (0,005 mikrog/ml).

Resistenssi

Mahdollinen hoidon epäonnistumisen riski on olemassa, jos kehittyy sellaisia virusmuunnoksia, jotka ovat resistenttejä kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmälle.

Kasirivimabin ja imdevimabin sekä kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmän neutraloivaa aktiivisuutta arvioitiin suhteessa S-proteiinimuunnoksiin, mukaan lukien lukien tunnetut huolestuttavat muunnokset (VOC) / tehostetun seurannan alaiset muunnokset (VOI), *in vitro* -tutkimuksissa havaitut escape-muunnokset ja GISAID-tietokannasta (Global Initiative on Sharing All Influenza Data) julkisesti saatavilla olevat SARS-CoV-2-genomitietoihin perustuvat muunnokset. Kasirivimabin ja imdevimabin neutraloiva aktiivisuus huolestuttavien muunnosten / tehostetun seurannan alaisten muunnosten suhteen esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5. Tiedot kasirivimabin, imdevimabin sekä kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmän neutralointikyvystä pseudotyyppeistä viruksen kaltaisia partikkeleita (VLP) kohtaan, jotka ilmentävät huolestuttavista / tehostetun seurannan alaisista muunnoksista* peräisin olevia muuntuneita SARS-CoV-2-viruksen piikkiproteiineja (kaikki muunnoksen aminohapposubstituutiot tai keskeiset aminohapposubstituutiot)

Piikkiproteiinin substituutioita sisältävät kannat	Testatut keskeiset substituutiot	Heikentynyt herkkyys kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmälle	Heikentynyt herkkyys pelkälle kasirivimabille	Heikentynyt herkkyys pelkälle imdevimabille
B.1.1.7 (Ison-Britannian muunnos/alfa)	Koko S-proteiini ^a	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
B.1.351 (Etelä-Afrikan muunnos/beeta)	Koko S-proteiini ^b	ei muutosta ^e	45-kertainen	ei muutosta ^e
P.1 (Brasilian muunnos/gamma)	Koko S-proteiini ^c	ei muutosta ^e	418-kertainen	ei muutosta ^e
B.1.427/B.1.429 (Kalifornian muunnos/epsilon)	L452R	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
B.1.526 (New Yorkin muunnos/iota) ^f	E484K	ei muutosta ^e	25-kertainen	ei muutosta ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (Intian muunnos/kappa)	L452R + E484Q	ei muutosta ^e	7-kertainen	ei muutosta ^e
B.1.617.2/AY.3 (Intian muunnos/delta)	L452R + T478K	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
AY.1/AY.2 ^g (Intian muunnos/delta [+ K417N])	K417N + L452R + T478K ^d	ei muutosta ^e	9-kertainen	ei muutosta ^e
B.1.621/B.1.621.1 (Kolumbian muunnos/myy)	R346K, E484K, N501Y	ei muutosta ^e	23-kertainen	ei muutosta ^e
C.37 (Perun muunnos/lambda)	L452Q + F490S	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
B.1.1.529/BA.1 (omikron)	Koko S-proteiini ^h	> 1013-kertainen	> 1732-kertainen	> 754-kertainen

^a Testattavana oli muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppeiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Testattavana oli muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppeiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Testattavana oli muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppeiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d AY.1-kanta: Testattavana oli muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppeiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Ei muutosta: ≤ 5-kertainen herkkyuden heikentyminen.

^f Kaikissa New Yorkin kannan isolaateissa ei ole E484K-substituutiota (helmikuusta 2021 lähtien).

^g Tunnetaan tavallisesti nimellä Delta plus.

^h Testattavana oli muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppeiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: 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.

*Huolestuttavat / tehostetun seurannan alaiset muunnokset CDC:n (Centers for Disease Control and Prevention 2021) mukaan {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Kattava lista aidoista, huolestuttavista/tehostetun seurannan alaisista SARS-CoV-2-muunnoksista, joiden herkkyyttä kasirivimabille, imdevimabille ja niiden yhdistelmälle on arvioitu, ks. taulukko 6.

Taulukko 6: Tiedot kasirivimabin, imdevimabin sekä kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmän neutralointikyvystä suhteessa huolestuttaviin/tehostetun seurannan alaisiin aitoihin SARS-CoV-2-muunnoksiin

Piikkiproteiinin substituution sisältävät kannat	Heikentynyt herkkyys kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmälle	Heikentynyt herkkyys pelkälle kasirivimabille	Heikentynyt herkkyys pelkälle imdevimabille
B.1.1.7 (Ison-Britannian muunnos/alfa)	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a
B.1.351 (Etelä-Afrikan muunnos/beeta)	ei muutosta ^a	5-kertainen	ei muutosta ^a
P.1 (Brasilian muunnos/gamma)	ei muutosta ^a	371-kertainen	ei muutosta ^a
B.1.617.1 (Intian muunnos/kappa)	ei muutosta ^a	6-kertainen	ei muutosta ^a
B.1.617.2 (Intian muunnos/delta)	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a

^a Ei muutosta: ≤ 5-kertainen herkkyuden heikentyminen.

Kliininen teho

COVID-19-taudin hoito

COV-2067

COV-2067 oli satunnaistettu, lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus kasirivimabin ja imdevimabin arvioimiseksi COVID-19-tautia (oireinen SARS-CoV-2-infektio todettu RT-qPCR-tekniikalla) sairastavien potilaiden hoitoon, jotka eivät tarvitse lisähappoa ja joilla oli tavanomaista suurempi riski, että tauti etenee vaikea-asteiseksi.

Tämän tutkimuksen vaiheen 3 kohortin 1 tutkittavat eivät olleet aiemmin saaneet rokotusta SARS-CoV-2-infektiota vastaan, ja heidät satunnaistettiin 7 päivän kuluessa oireiden ilmaantumisesta saamaan laskimoon yhtenä infuusiona 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia (n = 1 347), 1 200 mg kasirivimabia ja 1 200 mg imdevimabia (n = 2 036) tai lumelääkettä (n = 2 009).

Vaiheen 3 kohortin 1 tutkittavilla oli vähintään yksi tutkimussuunnitelmassa luetelluista vaikea-asteisen COVID-19-taudin kehittymisen riskitekijöistä (joita olivat mm. ikä > 50 vuotta; lihavuus, joksi määritelty painoindeksi [BMI] ≥ 30 kg/m²; sydän- ja verisuonitauti, mukaan lukien verenpainetauti, krooninen keuhkosairaus, mukaan lukien astma, tyypin 1 ja 2 diabetes, krooninen munuaissairaus, mukaan lukien dialyysihoitoa saavat potilaat, krooninen maksasairaus, raskaus ja immunosuppressio). Tutkittavien iän mediaani oli 50 vuotta (13,1 % 65-vuotiaita tai sitä vanhempia), ja 51,4 % tutkittavista oli naisia. Lähtötilanteen demografiset ja sairautteen liittyvät ominaisuudet olivat hyvin tasapainoiset kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmää sekä lumelääkettä saaneessa potilasjoukossa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden COVID-19-taudista johtuva sairaalahoidon tarve tai mistä tahansa syystä johtuva kuolema oli ≥ 1 päivään 29 mennessä.

Taulukko 7: Tiivistelmä COV-2067-tutkimuksen vaiheen 3 tulosten ensisijaisista päätetapahtumista

	1 200 mg i.v.	Lumelääke	2 400 mg i.v.	Lumelääke
	n = 1 192	n = 1 193	n = 1 812	n = 1 790
mFAS-aineiston potilaita, joilla ≥ 1 COVID-19-tautiin liittyvä sairaalahoidon tarve tai jotka kuolleet päivään 29 mennessä				
Riskin pieneneminen	72,5 % (p < 0,0001)		70,9 % (p < 0,0001)	
Potilaita (lukumäärä), joilla tapahtumia	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

mFAS: modifioituun koko analyysitietueeseen sisältyivät ne tutkittavat, joilla nenänielun pyyhkäisynäytteestä tehdyn RT-qPCR-määrityksen tulos SARS-CoV-2-positiivinen satunnaistamisajankohtana ja joilla vähintään yksi vaikea-asteisen COVID-19-taudin riskitekijä.

Oireiden häviämiseen kuluneen ajan mediaani, jonka mittaamiseen käytettiin tutkimuksen omaa oirepäiväkirjaa, oli lyhentynyt lumelääkkeen yhteydessä todetusta 13 päivästä kasirivimabin ja imdevimabin kummallakin annoksella 10 päivään (p < 0,0001).

RECOVERY

RECOVERY on parhaillaan käynnissä oleva satunnaistettu, kontrolloitu, avoin monikeskusalustatutkimus, jossa arvioidaan sairaalahoidossa olevien COVID-19-tautia sairastavien potilaiden mahdollisten hoitojen tehoa ja turvallisuutta. RECOVERY-tutkimukseen otettiin mukaan sairaalahoidossa olevia tutkittavia, jotka eivät saaneet happihoitoa, saivat pieni- tai suurivirtauksista happihoitoa, ei-invasiivista tai invasiivista ventilaatiota ja ECMO-hoitoa. Tässä tutkimuksessa 9 785 tutkittavaa satunnaistettiin Isossa-Britanniassa saamaan kertainfuusiona laskimoon 4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia sekä tavanomaista hoitoa (n = 4 839) tai pelkästään tavanomaista hoitoa (n = 4 946). Tutkittaville voitiin antaa tavanomaisen hoidon lisäksi 0:sta 4:ään hoitoa.

Tutkittavilla oli kliinisesti epäilty tai laboratoriossa varmistettu SARS-CoV-2-infektio, ja heidät otettiin tutkimukseen mukaan hengitystuen tarpeesta riippumatta. Analyysin potilasjoukot määriteltiin lähtötilanteen serologisten testien tulosten perusteella.

Lähtötilanteessa iän keskiarvo oli 62 vuotta (30 % tutkittavista oli 70-vuotiaita tai vanhempia, ja mukana oli 11 iältään ≥ 12 – < 18-vuotiasta nuorta) ja 63 % tutkittavista oli miehiä. Demografiset ja sairauden ominaisuudet olivat lähtötilanteessa hyvin tasapainossa kasirivimabi- ja imdevimabihoitoa ja pelkästään tavanomaista hoitoa saaneissa hoitoryhmissä. Tutkittavat otettiin tutkimukseen mukaan, kun pääasiallinen variantti Isossa-Britanniassa oli B.1.1.7 (alfa). Tutkittavien saama hengityksen tukihoito jakautui siten, että 7 % ei saanut lisähapetta, 61 % sai pelkästään happea, 26 % sai ei-invasiivista ventilaatiota ja 6 % sai invasiivista ventilaatiota (mukaan lukien 17 ECMO-hoitoa saanutta tutkittavaa). Tutkittavista, jotka olivat lähtötilanteessa seronegatiivisia, 10 % ei saanut lähtötilanteessa lisähapetta, 66 % sai pelkästään happea, 21 % sai ei-invasiivista ventilaatiota ja 2 % sai invasiivista ventilaatiota (mukaan lukien 1 ECMO-hoitoa saanut tutkittava). Noin 94 % kaikista satunnaistetuista tutkittavista sai kortikosteroideja osana tavanomaista perushoitoa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli mihin tahansa syyhyn liittyvä 28 päivän kuolleisuus lähtötilanteessa seronegatiivisilla satunnaistetuilla tutkittavilla. Tulokset esitetään taulukossa 8.

Taulukko 8: Tiivistelmä RECOVERY-tutkimuksen ensisijaisen päätetapahtuman tuloksista

	4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia (laskimoon) yhdistelmänä tavanomaisen hoidon kanssa	Pelkkä tavanomainen hoito
	n = 1 633	n = 1 520
Mihin tahansa syyhyn liittyvä 28 päivän kuolleisuus seronegatiivisilla tutkittavilla		
Mihin tahansa syyhyn liittyvä kuolleisuus, tutkittavien lkm (%)	396 (24 %)	452 (30 %)
Ilmaantuvuuden suhdeluku (95 %:n luottamusväli)	0,79 (0,69–0,91) (p = 0,0009)	

Seropositivisilla tutkittavilla mihin tahansa syyhyn liittyvä 28 päivän kuolleisuus oli kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmää saaneessa haarassa 16 % (410/2 636) ja pelkkää tavanomaista hoitoa saaneessa haarassa 15 % (384/2 636) (ilmaantuvuuden suhdeluku 1,09 [95 %:n luottamusväli 0,94–1,25]).

Iältään \geq 80-vuotiaiden seronegatiivisten tutkittavien mihin tahansa syyhyn liittyvä 28 päivän kuolleisuus oli kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmää saaneessa haarassa 54,5 % (126/231) ja pelkkää tavanomaista hoitoa saaneessa haarassa 57,5 % (134/233) (ilmaantuvuuden suhdeluku 0,97 [95 %:n luottamusväli 0,76–1,25]).

Toissijaisen päätetapahtuman tilastollinen testaus tehtiin hierarkian ulkopuolella, minkä vuoksi se katsotaan deskriptiiviseksi.

Toissijainen päätetapahtuma oli kotiutuminen sairaalasta elossa 28 päivän kuluessa. Se oli yleisempi koko satunnaistetulla seronegatiivisella potilasjoukolla, joka sai kasirivimabi- ja imdevimabihoitoa, pelkkää tavanomaista hoitoa saaneisiin verrattuna (64 % vs. 58 %; ilmaantuvuuden suhdeluku 1,19 [95 %:n luottamusväli 1,09–1,31]), ja sairaalahoitoaika oli neljä päivää (mediaani) lyhyempi (13 päivää vs. 17 päivää).

Koko satunnaistetussa seronegatiivisessa potilasjoukossa, joka ei saanut lähtötilanteessa invasiivista hengityskonehoitoa, kasirivimabi- ja imdevimabihoitoon liittyi pienempi riski yhdistettyyn päätetapahtumaan etenemisestä, joka oli invasiivinen hengityskonehoito tai kuolema (31 % vs. 37 %, riskisuhde 0,83 [95 %:n luottamusväli 0,75–0,92]).

COV-2066

COV-2066 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu kliininen tutkimus, jossa kasirivimabia ja imdevimabia arvioitiin sairaalahoidossa olevien COVID-19-tautia sairastavien potilaiden hoitoon, kun potilaille oli käytössä pienivirtauksisia happilaitteita (esim. happinaamari tai happiviikset) tai potilas ei saanut lisähapetta. Tässä vaiheen 2/3 tutkimuksessa 1 197 tutkittavalla SARS-CoV-2-infektion RT-qPCR-testituloksella lähtötilanteessa positiivinen, ja heidät satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan laskimoon kertainfuusiona 1200 mg kasirivimabia ja 1200 mg imdevimabia (n = 406), 4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia (n = 398) tai lumelääkettä (n = 393); kaikki tutkittavat saivat kasirivimabia ja imdevimabia tai lumelääkettä COVID-19-tautiin annettavan tavanomaisen hoidon lisänä. Kokonaisotoskoko oli oletettua pienempi, koska tutkimus lopetettiin varhain usean kuukauden vähäisen potilasrekrytoinnin jälkeen. Havaitut vaikutukset potilaille, jotka eivät saaneet lisähapetta tai joilla oli käytössä pienivirtauksisia happilaitteita, olivat yleisesti samankaltaisia 2400 mg:n kasirivimabi- ja imdevimabiannoksia ja 8000 mg:n kasirivimabi- ja imdevimabiannoksia saaneilla potilaille, mikä osoittaa sen, ettei annoksella ollut tässä potilasjoukossa vaikutusta. Tehon analyysissä nämä annosryhmät yhdistettiin vertailtaessa niitä lumeryhmään.

län mediaani oli lähtötilanteessa 62 vuotta (44 % tutkittavista oli 65-vuotiaita tai vanhempia), ja 54 % tutkittavista oli miehiä, 43 % oli seronegatiivisia, 48 % oli seropositiivisia ja 9 %:n serostatus ei ollut tiedossa. Tutkittavien lähtötilanteessa saama hengityksen tukihoidon jakautui siten, että 44 % ei saanut lisähappea ja 56 %:lla oli käytössä pienivirtauksisia happilaitteita. Ennen satunnaistamista noin 33 % tutkittavista sai remdesiviiria ja 50 % sai systeemisiä kortikosteroideja osana tavanomaista perushoitoa. Demografiset ja sairauden ominaisuudet olivat lähtötilanteessa hyvin tasapainossa kasirivimabia ja imdevimabia saaneiden ryhmien ja lumehoitoa saaneen ryhmän välillä.

Virologisen tehon ensisijainen päätetapahtuma oli viruskuorman (\log_{10} kopiota/ml) päivittäisen muutoksen aikapainotettu keskiarvo lähtötilanteesta päivään 7; tutkittavilla, jotka olivat seronegatiivisia ja joista oli lähtötilanteessa positiivinen SARS-CoV-2-infektion RT-qPCR-testitulokset, viruskuorma mitattiin nenänielusta otetusta pyyhkäisyntyteestä RT-qPCR-menetelmällä. Yhdistetyssä annosryhmässä kasirivimabi- ja imdevimabihoito pienensi viruskuorman (\log_{10} kopiota/ml) pienimmän neliösumman keskiarvoa tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna (kasirivimabin ja imdevimabin osalta $-0,28 \log_{10}$ kopiota/ml; $p = 0,0172$).

Ensisijainen kliininen päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus positiivisen SARS-CoV-2-infektiota koskevan RT-qPCR-testituloksen saaneista, jotka kuolivat tai joutuivat hengityskonehoitoon.

Yhdistetyissä annosryhmissä kasirivimabi- ja imdevimabihoito vähensi niiden tutkittavien osuutta, joiden viruskuorma oli suuri ja jotka kuolivat tai joutuivat hengityskonehoitoon päivästä 6 päivään 29, mutta tämä päätetapahtuma ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä (suhteellinen riskin vähenemä [RRR] 25,5 % [95 %:n luottamusväli $-16,2-52,2$ %]; $p = 0,2048$).

Yhdistetyissä annosryhmissä kasirivimabi- ja imdevimabihoito vähensi niiden seronegatiivisten tutkittavien osuuden suhteellista riskiä 47,1 % (95 %:n luottamusväli 10,2–68,8 %), jotka kuolivat tai joutuivat hengityskonehoitoon päivästä 6 päivään 29.

Kaikkien satunnaistettujen, iältään ≥ 80 -vuotiaiden seronegatiivisten tutkittavien *post hoc* -analyysissä mihin tahansa syyhyn liittyvä kuolleisuus päivästä 1 päivään 29 oli kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmää saaneessa haarassa (yhdistetyt annokset) 18,1 % (19 tutkittavaa 105:stä) ja lumelääkehaarassa 30,0 % (18 tutkittavaa 60:sta) (ilmaantuvuuden suhdeluku 0,60 [95 %:n luottamusväli 0,34–1,06]).

COVID-19-taudin estohoito

COV-2069 oli kliininen satunnaistettu, lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, jossa ihon alle annettuja 600 mg:n kasirivimabiannoksia ja 600 mg:n imdevimabiannoksia verrattiin lumelääkkeeseen COVID-19-taudin estohoitoon oireettomille henkilöille, joilla samassa kotitaloudessa oli oireinen SARS-CoV-2-infektion saanut potilas (indeksitapaukset). Tutkittavat eivät olleet aiemmin saaneet rokotusta SARS-CoV-2-infektiota vastaan.

Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan kasirivimabia ja imdevimabia tai lumelääkettä 96 tunnin kuluessa indeksitapauksen näytteenotosta, josta saatiin positiivinen SARS-CoV-2-infektion (RT-qPCR-)testitulokset.

Satunnaistetut tutkittavat, joiden SARS-CoV-2 RT-qPCR -testitulokset olivat negatiiviset, liitettiin kohorttiin A, ja ne, joiden SARS-CoV-2 RT-qPCR -testitulokset olivat positiiviset, liitettiin kohorttiin B.

Kohortti A

Ensisijaiseen analyysijoukkoon kuuluivat lähtötilanteessa SARS-CoV-2 RT-qPCR -negatiiviset ja seronegatiiviset henkilöt. Ensisijaiseen analyysijoukkoon ei otettu mukaan tutkittavia, jotka olivat seropositiivisia tai joiden lähtötilanteen serologinen status oli määrittelemätön/puuttui.

Lähtötilanteessa ensisijaisessa analyysijoukossa tutkittavien iän mediaani oli 44 vuotta (9 % tutkittavista oli 65-vuotiaita tai sitä vanhempia), ja 54 % tutkittavista oli naisia. Lähtötilanteen demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet olivat hyvin tasapainoiset kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmää sekä lumelääkettä saaneessa potilasjoukossa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus, joille kehittyi oireinen RT-qPCR-menetelmällä varmennettu COVID-19-tauti päivään 29 mennessä. COVID-19-taudin kehittymisen riski pieneni tilastollisesti merkitsevästi, 81 %, kasirivimabia ja imdevimabia saaneessa joukossa verrattuna lumelääkettä saaneeseen joukkoon. Herkkyysanalyysiin otettiin mukaan kaikki lähtötilanteessa RT-qPCR-negatiiviset tutkittavat lähtötilanteen serologisesta statuksesta riippumatta. Siinä todettiin kasirivimabi- ja imdevimabihoidossa COVID-19-taudin kehittymisen tilastollisesti merkitsevä riskin vähenemä 82 % lumelääkkeeseen verrattuna.

Taulukko 9: Tutkimuksen COV-2069 kohortin A primaarianalyysi

	Kasirivimabi ja imdevimabi (1 200 mg:n kerta-annos)	Lumelääke
Ensisijainen analyysijoukko: lähtötilanteessa seronegatiiviset COVID-19-taudin riski	n = 753	n = 752
päivään 29 mennessä (ensisijainen päätetapahtuma)		
vakioimaton riskin pieneneminen (vakioitu kerroinsuhde, p-arvo) ¹	81 % (0,17; p < 0,0001)	
tutkittavat (lukumäärä), joilla todettiin tapahtumia	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

¹ Luottamusväli ja p-arvo perustuvat kerroinsuhteeseen (kasirivimabi- ja imdevimabiryhmä vs lumeryhmä) logistisessa regressiomallissa, jossa kiinteät kategoriavaikutukset ovat hoitoryhmä, ikäryhmä (ikä vuosina: >= 12 - < 50 ja >= 50) sekä maantieteellinen alue (Yhdysvallat vs muu maailma).

Kohortti B

Ensisijaiseen analyysijoukkoon kuuluivat lähtötilanteessa oireettomat SARS-CoV-2 RT-qPCR -positiiviset ja seronegatiiviset henkilöt.

Lähtötilanteessa ensisijaisessa analyysijoukossa tutkittavien iän mediaani oli 40 vuotta (11 % tutkittavista oli 65-vuotiaita tai sitä vanhempia), ja 55 % tutkittavista oli naisia. Lähtötilanteen demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet olivat hyvin tasapainoiset kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmää sekä lumelääkettä saaneessa potilasjoukossa.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus, joille kehittyi RT-qPCR-varmennettu COVID-19-tauti päivään 29 mennessä. COVID-19-taudin kehittymisen riski pieneni kasirivimabin ja imdevimabin käytössä 31 % lumelääkkeeseen verrattuna. Herkkyysanalyysissa, johon otettiin mukaan kaikki lähtötilanteessa RT-qPCR-positiiviset tutkittavat serologisesta statuksesta riippumatta, kasirivimabi ja imdevimabi pienensivät RT-qPCR-varmennetun COVID-19-taudin riskiä 35 % lumelääkkeeseen verrattuna.

Taulukko 10: Tutkimuksen COV-2069 kohortin B primaarianalyysi

	Kasirivimabi ja imdevimabi (1 200 mg:n kerta-annos)	Lumelääke
Ensisijainen analyysijoukko: lähtötilanteessa seronegatiiviset	n = 100	n = 104
COVID-19-taudin riski		
Riskin pieneneminen päivään 29 mennessä (ensisijainen päätetapahtuma)		
vakioimaton riskin pieneneminen (vakioitu kerroinsuhde, p-arvo) ¹	31 % (0,54; p = 0,0380)	
tutkittavat (lukumäärä), joilla todettiin tapahtumia	29 (29 %)	44 (42,3 %)

¹ Luottamusväli ja p-arvo perustuvat kerroinsuhteeseen (kasirivimabi- ja imdevimabiryhmä vs lumeryhmä) logistisessa regressiomallissa, jossa kiinteät kategoriavaikutukset ovat hoitoryhmä, ikäryhmä (ikä vuosina: >= 12 – < 50 ja >= 50) sekä maantieteellinen alue (Yhdysvallat vs muu maailma).

5.2 Farmakokinetiikka

Sekä kasirivimabin että imdevimabin farmakokinetiikka oli lineaarista ja suhteessa annokseen kliinisissä tutkimuksissa laskimoon (150–4 000 mg kumpaakin monoklonaalista vasta-ainetta) ja ihon alle (300 mg ja 600 mg kumpaakin monoklonaalista vasta-ainetta) annetuilla annosväleillä arvioituina.

Keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}), käyrän alle jäävä pinta-ala päivinä 0–28 (AUC_{0-28}) ja pitoisuus 28 päivää kasirivimabin ja imdevimabin annon jälkeen (C_{28}) olivat verrannolliset, kun laskimoon annettiin joko kerta-annos 1 200 mg (600 mg kumpaakin monoklonaalista vasta-ainetta) (keskimääräinen huippupitoisuus [C_{max}]: kasirivimabi 182,7 mg/l ja imdevimabi 181,7 mg/l; käyrän alle jäävä pinta-ala päivinä 0–28 [AUC_{0-28}]: kasirivimabi 1 754,9 mg.vrk/l ja imdevimabi 1 600,8 mg.vrk/l; pitoisuus 28 päivää kasirivimabin ja imdevimabin annon jälkeen [C_{28}]: kasirivimabi 37,9 mg/l ja imdevimabi 27,3 mg/l), tai ihon alle annettiin kerta-annos 1 200 mg (600 mg kumpaakin monoklonaalista vasta-ainetta) (keskimääräinen huippupitoisuus [C_{max}]: kasirivimabi 52,5 mg/l ja imdevimabi 49,2 mg/l; käyrän alle jäävä pinta-ala päivinä 0–28 [AUC_{0-28}]: kasirivimabi 1 121,7 mg.vrk/l ja imdevimabi 1 016,9 mg.vrk/l; pitoisuus 28 päivää kasirivimabin ja imdevimabin annon jälkeen [C_{28}]: kasirivimabi 30,5 mg/l ja imdevimabi 25,9 mg/l).

Annettaessa lisähappea tarvitseville potilaille laskimoon 8000 mg:n kerta-annos (4000 mg kumpaakin monoklonaalista vasta-ainetta) kasirivimabin keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}) oli 1 046 mg/l, käyrän alle jäävä pinta-ala päivinä 0–28 (AUC_{0-28}) oli 9 280 mg.vrk/l ja pitoisuus 28 päivää annon jälkeen (C_{28}) oli 165,2 mg/l ja imdevimabin keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}) oli 1 132 mg/l, käyrän alle jäävä pinta-ala päivinä 0–28 (AUC_{0-28}) oli 8 789 mg.vrk/l ja pitoisuus 28 päivää annon jälkeen (C_{28}) oli 136,2 mg/l.

Altistusta edeltävänä profylaksina laskimoon tai ihon alle annettavan 600 mg:n kasirivimabi- ja imdevimabialoitusannoksen (latausannoksen) sekä sen jälkeisen hoito-ohjelman kuukausittaisten 300 mg:n kasirivimabi- ja imdevimabiannosten jälkeen ennustetut kasirivimabin ja imdevimabin pienimmät vakaan tilan pitoisuudet (mediaani) seerumissa ovat samankaltaiset kuin päivänä 29 havaitut keskimääräiset pitoisuudet seerumissa annettaessa ihon alle 1 200 mg:n kerta-annos kasirivimabia ja imdevimabia (600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia).

Imeytyminen

Laskimoon annettu kasirivimabin ja imdevimabin kerta-annos sai infuusion lopussa aikaan huippupitoisuuden seerumissa. Kasirivimabin ja imdevimabin huippupitoisuuden saavuttamiseen seerumissa kuluvan ajan mediaani (vaihteluväli) annettaessa ihon alle kerta-annoksena 600 mg kumpaakin monoklonaalista vasta-ainetta on kasirivimabin osalta 6,7 (vaihteluväli 3,4–13,6) vuorokautta ja imdevimabin osalta 6,6 (vaihteluväli 3,4–13,6) vuorokautta. Annettaessa kumpaakin monoklonaalista vasta-ainetta 600 mg:n kerta-annos ihon alle kasirivimabin arvioitu biologinen hyötyosuus on 71,8 % ja imdevimabin 71,7 %.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä kasirivimabin jakautumistilavuudeksi arvioitiin 7,072 l ja imdevimabin jakautumistilavuudeksi 7,183 l.

Biotransformaatio

Koska kasirivimabi ja imdevimabi ovat ihmisen monoklonaalisia IgG1-vasta-aineita, ne eivät oletettavasti pilkkoudu pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi kataboliareittien kautta samalla tavoin kuin endogeeniset IgG-vasta-aineet.

Eliminaatio

Keskimääräiset (5., 95. persentiili) eliminaation puoliintumisajat seerumissa kummankin monoklonaalisen vasta-aineen 600 mg:n annoksen jälkeen olivat kasirivimabin osalta 29,8 (16,4–43,1) päivää ja imdevimabin osalta 26,2 (16,9–35,6) päivää. Kasirivimabin keskimääräinen (5., 95. persentiili) puhdistuma oli 0,188 (0,11–0,30) ja imdevimabin keskimääräinen (5., 95. persentiili) puhdistuma oli 0,227 (0,15–0,35).

Lisähappea tarvitsevien potilaiden keskimääräinen (5., 95. persentiili) seerumin eliminaation puoliintumisaika kummankin monoklonaalisen vasta-aineen 4000 mg:n annoksen jälkeen oli kasirivimabin osalta 21,9 (12,4–36,9) vuorokautta ja imdevimabin osalta 18,8 (11,7–29,4) vuorokautta. Kasirivimabin keskimääräinen (5., 95. persentiili) puhdistuma oli 0,303 (0,156–0,514) ja imdevimabin keskimääräinen (5., 95. persentiili) puhdistuma oli 0,347 (0,188–0,566).

Pediatriset potilaat

Kerta-annoksen 1 200 mg laskimoon saaneilla nuorilla (COV-2067-tutkimuksen 12-vuotiaat ja vanhemmat, vähintään 40 kg painavat) COVID-19-potilailla kasirivimabipitoisuuden keskiarvo ± keskihajonta oli infuusion lopussa 172 ± 96,9 mg/l ja 28 päivää annon jälkeen 54,3 ± 17,7 mg/l ja imdevimabipitoisuuden keskiarvo ± keskihajonta oli infuusion lopussa 183 ± 101 mg/l ja 28 päivää annon jälkeen 45,3 ± 13,1 mg/l.

Kerta-annoksen 1 200 mg ihon alle saaneilla nuorilla (COV-2069-tutkimuksen 12-vuotiaat ja vanhemmat, vähintään 40 kg painavat), joilla ei ollut SARS-CoV-2-infektiota, kasirivimabipitoisuuden keskiarvo ± keskihajonta oli 28 päivää annon jälkeen 44,9 ± 14,7 mg/l ja imdevimabipitoisuuden keskiarvo ± keskihajonta oli 28 päivää annon jälkeen 36,5 ± 13,2 mg/l.

Kasirivimabin ja imdevimabin farmakokinetiikkaa < 12-vuotiailla lapsilla ei ole vielä varmistettu.

Kasirivimabin ja imdevimabin farmakokinetiikkaa < 18-vuotiailla lapsilla, jotka tarvitsevat lisähappea, ei ole vielä varmistettu.

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ikää (18–96 vuotta) ei tunnistettu merkitseväksi farmakokinetiikkaan vaikuttavaksi kovariaatiksi kasirivimabin tai imdevimabin suhteen.

Munuaisten vajaatoiminta

Kasirivimabi ja imdevimabi eivät molekyylipainonsa (> 69 kDa) vuoksi oletettavasti eliminoidu merkitsevässä määrin munuaisten kautta.

Maksan vajaatoiminta

Kasirivimabi ja imdevimabi eivät oletettavasti eliminoidu merkitsevässä määrin maksan kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kasirivimabilla ja imdevimabilla ei ole tehty karsinogeenisuutta, genotoksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia. Vasta-aineet, kuten kasirivimabi ja imdevimabi, eivät oletettavasti ole genotoksisia eivätkä karsinogeenisia. Kasirivimabilla ja imdevimabilla tehdyssä kudosten ristireaktiivisuutta selvittäneessä tutkimuksessa, jossa käytettiin aikuisen ihmisen ja apinan kudoksia sekä ihmisen sikiökudosta, ei havaittu sitoutumista.

Jaavanmakakeilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa havaittiin haitattomia maksalöydöksiä (lievää ohimenevää ASAT- ja ALAT-arvojen suurenemista).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti
polysorbaatti 80
sakkaroosi
injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo: 2 vuotta

1 332 mg:n moniannosinjektio pullot, yhteispakkaus

Ensimmäisen puhkaisun jälkeen: Jos valmistetta ei käytetä heti, injektio pulloa voidaan säilyttää 16 tuntia huoneenlämmössä korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa tai jääkaapissa (2–8 °C) enintään 48 tuntia. Näiden aikarajojen jälkeen ja muissa säilytysolosuhteissa käytönaikainen säilytys on käyttäjän vastuulla.

Laskimoon annettava laimennettu liuos

Injektio pullossa oleva liuos pitää laimentaa ennen antoa. Käyttövalmis infuusioliuos on tarkoitus käyttää heti. Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 20 tuntia huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa) ja 72 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta käyttövalmis infuusioliuos pitää käyttää välittömästi. Jos liuosta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jos liuos säilytetään jääkaapissa, infuusiopussin pitää antaa lämmitä huoneenlämpöiseksi noin 30 minuutin ajan ennen antoa laskimoon.

Ihon alle annettavia injektioita varten olevien ruiskujen säilytys

Valmiste pitää antaa heti, kun ruiskut on saatettu käyttökuntoon. Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa) ja 72 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jos

valmiste säilytetään jääkaapissa, ruiskujen pitää antaa lämmetä huoneenlämpöiseksi noin 10–15 minuutin ajan ennen antoa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Ei saa ravistaa.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ronapreve toimitetaan kirkkaissa tyyppin I lasia olevissa 20 ml:n injektiopulloissa.

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos, moniannosinjektiopullot

Yksi kotelo sisältää yhden injektiopullon kumpaakin vasta-ainetta:

Pakkaus, joka sisältää kaksi 20 ml:n tyyppin I lasista injektiopulloa, joissa on butyylikumitulppa.

Toinen injektiopulloista sisältää 11,1 ml liuosta, joka sisältää 1 332 mg kasirivimabia, ja toinen injektiopulloista sisältää 11,1 ml liuosta, joka sisältää 1 332 mg imdevimabia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ronapreve-valmisteen saattaminen käyttökuntoon laskimoon annettavaa infuusiota varten

Terveydenhuollon ammattilaisen pitää saattaa Ronapreve käyttökuntoon aseptista tekniikkaa noudattaen:

1. Ota kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät injektiopullot jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi noin 20 minuutin ajan ennen käyttökuntoon saattamista.
 - Älä altista injektiopulloja suoralle lämmölle.
 - Älä ravista injektiopulloja.
2. Tarkista kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät injektiopullot silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten ja värimuutosten varalta. Jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia, injektiopullo on hävitettävä ja otettava uusi injektiopullo.
 - Liuoksen on jokaisessa injektiopullossa oltava kirkasta tai hieman opaalinhohtoista ja väritöntä tai vaaleankeltaista.
3. Ota esitäytetty infuusiopussi (polyvinyylikloridia [PVC] tai polyolefiinia [PO]), joka sisältää 50 ml, 100 ml, 150 ml tai 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta.
4. Vedä kustakin injektiopullosta steriiliä ruiskua ja neulaa käyttäen tarvittava tilavuus kasirivimabia ja imdevimabia, ja ruiskuta ne esitäytettyyn infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta (ks. kohta 4.2, taulukko 1).
5. Sekoita infuusiopussia varovasti kääntelemällä. Älä ravista.
6. Ronapreve on säilytysaineeton, ja siksi laimennettu infuusioliuos pitää antaa välittömästi.

Ronapreve-infuusion anto laskimoon

- Kerää suositellut tarvikkeet infuusiota varten:
 - polyvinyylikloridista (PVC), polyeteenipinnoitetusta (PE) PVC:stä tai polyuretaanista (PU) valmistettu infuusiovälineistö
 - kiinteä (in-line) tai irrallinen (add-on) 0,2–5 mikrom:n polyeetterisulfoni-, polysulfoni- tai polyamidisuodatin laskimoon antoa varten.
- Kiinnitä infuusiovälineistö infuusiopussiin.
- Esivalmistelet infuusiovälineistö.

- Anna koko infuusiopussin sisältö pumpun tai painovoiman avulla käyttäen infuusioletkua, jossa on steriili, kiinteä (in-line) tai irrallinen (add-on) 0,2–5 mikrom:n polyeetterisulfoni-, polysulfoni- tai polyamidisuodatin laskimoon antoa varten.
- Käyttövalmiiksi saatettua infuusioliuosta ei saa antaa samanaikaisesti minkään muun lääkevalmisteen kanssa. Kasirivimabin ja imdevimabin yhteensopivuus muiden laskimoon annettavien liuosten ja lääkevalmisteiden kuin 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksen tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksen kanssa ei ole tiedossa.
- Infuusion lopuksi huuhtelee infuusioletku 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella, jotta potilas saa varmasti koko annoksen.
- Potilasta pitää seurata laskimoon annetun infuusion jälkeen paikallisten käytäntöjen mukaisesti.

Ronapreve-valmisteen saattaminen käyttökuntoon ihon alle annettavaa injeksiota varten

Ota kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät injektiopullot jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi noin 20 minuutin ajan ennen käyttökuntoon saattamista.

Älä altista injektiopulloja suoralle lämmölle.

Älä ravista injektiopulloja.

Tarkista kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät injektiopullot silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten ja värimuutosten varalta. Jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia, injektiopullo on hävitettävä ja otettava uusi injektiopullo. Liuoksen on jokaisessa injektiopullossa oltava kirkasta tai hieman opaalinhoitoista ja väritöntä tai vaaleankeltaista.

1. Ronapreve-valmiste on saatettava käyttökuntoon käyttäen tarvittavaa määrää ruiskuja (ks. kohta 4.2, taulukko 3). Ota valmiiksi 3 ml:n tai 5 ml:n polypropeeniruiskut, joissa on luer-liitin ja 21 G:n siirtoneula.
2. Vedä steriiliä ruiskua ja neulaa käyttäen tarvittava tilavuus kasirivimabia ja imdevimabia kustakin injektiopullosta ruiskuihin (ks. kohta 4.2, taulukko 3). 1 200 mg:n kokonaisuudesta varten tarvitaan yhteensä 4 ruiskua ja 600 mg:n kokonaisuudesta varten 2 ruiskua. Mahdollisen jäljelle jäävän valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.
3. Vaihda 21 G:n siirtoneula 25 G:n tai 27 G:n neulaan ihon alle annettavaa injeksiota varten.
4. Tämä valmiste on säilytysaineeton, siksi se pitää antaa heti, kun ruiskut on saatettu käyttökuntoon. Jos valmistetta ei voida antaa heti, kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät ruiskut voidaan säilyttää korkeintaan 72 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja korkeintaan 24 tuntia huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa). Jos valmiste säilytetään jääkaapissa, ruiskujen pitää antaa lämmitä huoneenlämpöiseksi noin 10–15 minuutin ajan ennen antoa.

Ronapreve-injektion antaminen ihon alle

- 1 200 mg:n (600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia) Ronapreve-annosta varten tarvitaan 4 ruiskua (ks. kohta 4.2, taulukko 3), jotka valmistellaan ihon alle annettavaa injeksiota varten.
- 600 mg:n (300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia) Ronapreve-annosta varten tarvitaan 2 ruiskua (ks. kohta 4.2, taulukko 3), jotka valmistellaan ihon alle annettavaa injeksiota varten.
- Anna injektiot annettavan tilavuuden vuoksi ihon alle peräkkäin kehon eri kohtiin (reiden yläosaan, olkavarren ulkosyrjään tai vatsaan välttämällä 5 cm:n etäisyydellä navasta olevaa aluetta ja vyötärölinjaa).

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Noudata huolellisesti seuraavia ruiskujen ja lääkinnällisten terävien esineiden käyttöä ja hävittämistä koskevia ohjeita:

- Neuloja ja ruiskuja ei koskaan saa käyttää uudelleen.
- Laita kaikki käytetyt neulat ja ruiskut terävälle jätteelle tarkoitettuun säiliöön (pistonkestävä keräysastia).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1601/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. marraskuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTUSLUVAN HALTIJAT

Biologisen vaikuttavan aineen (biologisten vaikuttavien aineiden) valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimi ja osoite

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvnan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO – kerta-annos

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektio-/infuusioneste, liuos
kasirivimabi/imdevimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio-pullo sisältää kasirivimabia 300 mg / 2,5 ml (120 mg/ml).
Yksi injektio-pullo sisältää imdevimabia 300 mg / 2,5 ml (120 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, sakkaroosi,
injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos
300 mg / 2,5 ml
Kaksi 2,5 ml:n injektio-pulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon tai ihon alle
Laskimoon: kasirivimabi ja imdevimabi on annettava yhdessä
Ihon alle: kasirivimabi ja imdevimabi on annettava peräkkäin
Vain yhtä käyttökertaa varten

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä. **Älä ravista injektiopulloja.** Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1601/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KASIRIVIMABI-INJEKTIOPULLON ETIKETTI – kertakäyttöinen injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektio-/infusioneste, liuos
kasirivimabi
i.v./s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

300 mg/2,5 ml

6. MUUTA

Annettava yhdessä imdevimabin kanssa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
IMDEVIMABI-INJEKTIOPULLON ETIKETTI – kertakäyttöinen injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektio-/infusioneste, liuos
imdevimabi
i.v./s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

300 mg/2,5 ml

6. MUUTA

Annettava yhdessä kasirivimabin kanssa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO – moniannos

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos
kasirivimabi/imdevimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi moniannosinjektiopullo sisältää kasirivimabia 1 332 mg / 11,1 ml (120 mg/ml).
Yksi moniannosinjektiopullo sisältää imdevimabia 1 332 mg / 11,1 ml (120 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, sakkaroosi,
injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos
1 332 mg / 11,1 ml
Kaksi 11,1 ml:n injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon tai ihon alle

Laskimoon: kasirivimabi ja imdevimabi on annettava yhdessä

Ihon alle: kasirivimabi ja imdevimabi on annettava peräkkäin

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä. **Älä ravista injektiopulloja.** Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1601/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KASIRIVIMABI-INJEKTIOPULLON ETIKETTI – moniannosinjektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos
kasirivimabi
i.v./s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 332 mg / 11,1 ml

6. MUUTA

Annettava yhdessä imdevimabin kanssa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
IMDEVIMABI-INJEKTIO-PULLON ETIKETTI – moniannosinjektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos
imdevimabi
i.v./s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 332 mg / 11,1 ml

6. MUUTA

Annettava yhdessä kasirivimabin kanssa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektio-/infusioneste, liuos kasirivimabi ja imdevimabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkevalmistetta, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ronapreve on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Ronapreve-valmistetta
3. Miten Ronapreve-valmiste annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ronapreve-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ronapreve on ja mihin sitä käytetään

Mitä Ronapreve on

Ronapreve koostuu kahdesta vaikuttavasta aineesta, kasirivimabista ja imdevimabista. Kasirivimabi ja imdevimabi ovat monoklonaalisiksi vasta-aineiksi kutsuttuja proteiineja.

Mihin Ronapreve-valmistetta käytetään

Ronapreve-valmisteella hoidetaan COVID-infektiota sairastavia aikuisia sekä 12-vuotiaita ja sitä vanhempia, vähintään 40 kg painavia nuoria, jotka eivät tarvitse happihoitoa koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon ja joilla lääkäri arvioi koronavirustaudin (COVID-19) vaikeaksi kehittymisen riskin tavanomaista suuremmaksi.

Ronapreve-valmistetta käytetään koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille, jotka tarvitsevat happihoitoa koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon ja joilla koronavirustautia (COVID-19) torjuvien vasta-aineiden (elimistön puolustusjärjestelmään kuuluvien valkuaisaineiden eli proteiinien) testi on negatiivinen.

Ronapreve-valmistetta käytetään koronavirustaudin (COVID-19) estohoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille.

Miten Ronapreve toimii

Ronapreve kiinnittyy koronaviruksen pinnalla olevaan niin kutsuttuun piikkiproteiiniin. Tällöin virus ei enää pääse solujen sisään eikä leviämään solujen välillä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Ronapreve-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Ronapreve-valmistetta

- jos olet allerginen kasirivimabille, imdevimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa mahdollisimman pian, jos tämä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

- Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa allergisia reaktioita tai reaktioita pistoksen (injektio) tai tiputuksen (infuusio) jälkeen. Tällaisten reaktioiden merkit esitetään kohdassa 4. Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin näistä merkeistä tai oireista.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa alle 12-vuotiaille lapsille eikä alle 40 kg:n painoisille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Ronapreve

Ennen Ronapreve-valmisteen antamista: kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, joka antaa sinulle tämän lääkkeen, jos otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä.

Ronapreve-valmisteen antamisen **jälkeen**:

- kerro lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle, että olet saanut tätä lääkevalmistetta koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon tai estohoitoon
- jos saat koronavirusrokotuksen (COVID-19), kerro lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle, että olet saanut tätä lääkevalmistetta.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet tai saatat olla raskaana.

- Tämän lääkevalmisteen turvallisesta käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa.
- Tätä lääkevalmistetta annetaan vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat mahdollisia äitiin ja syntymättömään lapseen kohdistuvia haittoja suuremmat.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos imetät.

- Vielä ei tiedetä, erittykö tämä lääkevalmiste rintamaitoon tai millaisia vaikutuksia tällä lääkevalmisteella on lapseen tai maidontuotantoon.
- Lääkäri auttaa päättämään, jatketaanko rintaruokintaa vai aloitetaanko hoito tällä lääkevalmisteella.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkevalmisteella ei oletettavasti ole vaikutuksia ajokykyyn.

3. Miten Ronapreve-valmiste annetaan

Kuinka paljon tätä lääkevalmistetta annetaan?

Suosittelun annos koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon riippuu sairauden vaikeusasteesta.

Aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille ja vähintään 40 kg:n painoisille nuorille, jotka eivät tarvitse happihoitoa, suositeltu annos koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon on 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia.

Aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille ja vähintään 40 kg:n painoisille nuorille, jotka tarvitsevat happihoitoa, suositeltu annos koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon on 4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia.

Aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg:n painoisille nuorille suositeltu annos koronavirustaudin (COVID-19) estohoitoon on 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia.

Aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille ja vähintään 40 kg:n painoisille nuorille suositeltu annos koronavirustaudin (COVID-19) jatkuvaan estohoitoon on 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia aloitusannoksena, jonka jälkeen annetaan 300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia neljän viikon välein.

Miten tämä lääkevalmiste annetaan?

Kasirivimabi ja imdevimabi voidaan antaa yhdessä 20–60 minuutin kestoisena kertainfuusiona (tiputuksena) laskimoon. Potilaille, jotka eivät tarvitse happihoitoa, tämä lääke voidaan antaa myös kehon eri kohtiin ihon alle peräkkäin annettavina pistoksina, jos infuusio viivästyttäisi hoitoa. Lääkäri tai sairaanhoitaja päättää, miten pitkään sinua tarkkaillaan haittavaikutusten varalta tämän lääkevalmisteen antamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu Ronapreve-valmistetta käytettäessä.

Infuusion jälkeiset reaktiot

Kerro heti lääkärille, jos sinulla ilmenee seuraavia allergisen tai muun reaktion merkkejä tiputuksen (infuusion) aikana tai sen jälkeen. Tiputusta (infuusiota) voidaan hidastaa, se voidaan keskeyttää tai lopettaa ja voit tarvita muita lääkkeitä oireiden hoitoon. Allergisen tai infuusioon liittyvän reaktion oireita voi olla:

Melko harvinaiset: voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta

- pahoinvointi
- vilunväreet
- huimaus
- kasvojen ja kaulan punoitus
- kutina
- poikkeavan nopea hengitys
- ihottuma

Harvinaiset: voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1000:sta

- vaikea allerginen reaktio (anafylaksia)
- allergiset reaktiot
- kutiseva ihottuma

Muut ilmoitetut haittavaikutukset (esiintyvyys tuntematon):

- pyörtyminen, johon voi liittyä lihaskouristuksia tai -nykinää

Ihon alle annettavan injektion jälkeiset reaktiot

Kerro heti lääkärille, jos sinulla ilmenee seuraavia reaktion merkkejä pistosten (injektioiden) jälkeen.

Yleiset: voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- pistoskohdan punoitus, mustelmat, turvotus, kipu tai kutiseva ihottuma

Melko harvinaiset: voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta

- huimaus
- imusolmukkeiden turpoaminen pistoskohdan lähellä

Harvinaiset: voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta

- kutina

Muut ilmoitetut haittavaikutukset (esiintyvyys tuntematon):

- pyörtyminen, johon voi liittyä lihaskouristuksia tai -nykinää

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ronapreve-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Terveydenhuollon ammattilaiset säilyttävät Ronapreve-valmisteen sairaalassa tai klinikalla.

Säilytysolosuhteet ovat seuraavat:

- **Ennen käyttöä:** Ronapreve säilytetään laimentamattomana jääkaapissa käyttöpäivään saakka. Ennen laimentamista valmisteen annetaan lämmitä huoneenlämpöiseksi.
- **Laimentamisen jälkeen:** Ronapreve pitää käyttää välittömästi. Laimennettua valmistetta sisältäviä infuusiopusseja voidaan tarvittaessa säilyttää korkeintaan 72 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja korkeintaan 20 tuntia huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa). Jos liuos säilytetään jääkaapissa, infuusiopussin annetaan lämmitä huoneenlämpöiseksi noin 30 minuutin ajan ennen antoa.
- Käyttökuntoon saatetut ruiskut pitää käyttää välittömästi. Käyttökuntoon saatettuja ruiskuja voidaan tarvittaessa säilyttää korkeintaan 72 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja korkeintaan 24 tuntia huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa). Jos ruiskut säilytetään jääkaapissa, niiden pitää antaa lämmitä huoneenlämpöiseksi noin 10–15 minuutin ajan ennen antoa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat hiukkasia tai värimuutoksia.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ronapreve sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat kasirivimabi ja imdevimabi. Yksi yhtä käyttökertaa varten oleva 6 ml:n injektiopullo sisältää 300 mg kasirivimabia tai 300 mg imdevimabia.
- Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, sakkaroosi ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Ronapreve on injektio-/infuusioneste, liuos. Se on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen ja väritön tai vaaleankeltainen neste. Se toimitetaan koteloissa, jotka sisältävät 2 injektiopulloa pakkausta kohden, yksi injektiopullo kumpaakin vaikuttavaa ainetta.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

Roche 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

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille. Katso tarkemmat tiedot valmisteyhteenvedosta.

Ohjeita terveydenhuollon ammattilaisille

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektio-/infuusioneste, liuos

Kasirivimabi ja imdevimabi on annettava yhdessä joko infuusiona laskimoon (laimentamisen jälkeen) tai peräkkäisinä injektioina ihon alle

Kasirivimabi:

Yksi injektio-pullo yhtä käyttökertaa varten sisältää kasirivimabia 300 mg / 2,5 ml (120 mg/ml) kirkkaana tai hieman opaalinhoitoisena ja värittömänä tai vaaleankeltaisena liuoksena.

Imdevimabi:

Yksi injektio-pullo yhtä käyttökertaa varten sisältää imdevimabia 300 mg / 2,5 ml (120 mg/ml) kirkkaana tai hieman opaalinhoitoisena ja värittömänä tai vaaleankeltaisena liuoksena.

Hoidon ja estohoidon yhteenveto

Ronapreve on tarkoitettu

- COVID-19-taudin hoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille, jotka eivät tarvitse lisähappea ja joilla on tavanomaista suurempi riski, että COVID-19-tauti kehittyy vaikeaksi
- COVID-19-taudin hoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille, jotka saavat lisähappea ja joiden SARS-CoV-2-vasta-ainetestitulokset on negatiiviset.
- COVID-19-taudin estohoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille.

Suosittelut annokset kliinisestä käyttöaiheesta riippuen on:

- 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia tai
- 4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia tai
- 300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia.

Laskimoon annettavan infuusion valmistelu

Ronapreve-valmiste on laimennettava aseptisissä olosuhteissa käyttäen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

1. Ota kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät injektio-pullot jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi noin 20 minuutin ajan ennen käyttökuntoon saattamista. Älä altista injektio-pulloja suoralle lämmölle. Älä ravista injektio-pulloja.
2. Tarkista kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät injektio-pullot silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten ja värimuutosten varalta. Jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia, injektio-pullo on hävitettävä ja otettava uusi injektio-pullo.
 - Liuoksen on jokaisessa injektio-pullossa oltava kirkasta tai hieman opaalinhoitoista ja väriltään tai vaaleankeltaista.
3. Ota esitäytetty infuusiopussi (polyvinyylikloridia [PVC] tai polyolefiinia [PO]), joka sisältää 50 ml, 100 ml, 150 ml tai 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta.
4. Vedä kustakin injektio-pullostani steriiliä ruiskua ja neulaa käyttäen tarvittava tilavuus kasirivimabia ja imdevimabia ruiskuun ja ruiskuta esitäytettyyn infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta (ks. taulukot 1 ja 2).
5. Sekoita infuusiopussia varovasti kääntelemällä. Älä ravista.

6. Tämä valmiste on säilytysaineeton, ja siksi laimennettu infuusioliuos pitää antaa välittömästi.
- Jos liuosta ei voida antaa heti, kasirivimabia ja imdevimabia sisältävä laimennettu infuusioliuos voidaan säilyttää korkeintaan 72 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja korkeintaan 20 tuntia huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa). Jos liuos säilytetään jääkaapissa, anna infuusiopussin lämmetä huoneenlämpöiseksi noin 30 minuutin ajan ennen antoa.

Taulukko 1: Suositukset 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia tai 300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia sisältävän annoksen laimentamiseen sekä ohjeet infuusion antamiseen laskimoon

Käyttöaihe	9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta sisältävän esitäytetyn infuusiopussin koko	Ronapreve-annos	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullosta vedettävä tilavuus, joka ruiskutetaan yhteen esitäytettyyn infuusiopussiin, joka sisältää samanaikaiseen antoon 50–250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta.	Infuusion vähimmäis-kesto
Hoito (potilaat, jotka eivät saa lisähappea), altistuksen jälkeinen profylaksi (kerta-annos), altistusta edeltävä profylaksi (aloitusannos)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia	10 ml	2,5 ml kahdesta yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg kasirivimabia sisältävästä injektiopullosta	20 minuuttia
	250 ml			2,5 ml kahdesta yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg imdevimabia sisältävästä injektiopullosta	30 minuuttia
Altistusta edeltävä profylaksi (toistuva annos)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia	5 ml	2,5 ml yhdestä yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg kasirivimabia sisältävästä injektiopullosta	20 minuuttia
	250 ml			2,5 ml yhdestä yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg imdevimabia sisältävästä injektiopullosta	30 minuuttia

Taulukko 2: Suositukset 4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia sisältävän annoksen laimentamiseen sekä ohjeet infuusion antamiseen laskimoon

Käyttöaihe	9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta sisältävän esitätetyn infuusiopussin koko	Ronapreve-annos	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullosta vedettävä tilavuus, joka ruiskutetaan yhteen esitätettyyn infuusiopussiin, joka sisältää samanaikaisesti annettavaksi 50–250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta	Infuusion vähimmäiskesto
Hoito (potilaat, jotka saavat lisähappea)	250 ml*	4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia	66,6 ml	Yhteensä 33,3 ml kasirivimabia yhtä käyttökertaa varten olevista 300 mg:n injektiopulloista Yhteensä 33,3 ml imdevimabia yhtä käyttökertaa varten olevista 300 mg:n injektiopulloista	60 minuuttia

* Ennen kasirivimabin ja imdevimabin lisäämistä vedä infuusiopussista 66,6 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta ja hävitä se

Anto infuusiona laskimoon

Terveydenhuollon ammattilaisen pitää antaa Ronapreve-infuusioneste aseptista tekniikkaa noudattaen.

- Kerää suositellut tarvikkeet infuusiota varten:
 - polyvinyylidikloridista (PVC), polyeteenipinnoitetusta (PE) PVC:stä tai polyuretaanista (PU) valmistettu infuusiövälineistö
 - kiinteä (in-line) tai irrallinen (add-on) 0,2–5 mikrom:n polyeetterisulfoni-, polysulfoni- tai polyamidisuodatin laskimoon antoa varten.
- Kiinnitä infuusiövälineistö infuusiopussiin.
- Esivalmistelet infuusiövälineistö.
- Anna koko infuusiopussin sisältö pumpun tai painovoiman avulla käyttäen infuusioletkua, jossa on steriili, kiinteä (in-line) tai irrallinen (add-on) 0,2–5 mikrom:n polyeetterisulfoni-, polysulfoni- tai polyamidisuodatin laskimoon antoa varten.
- Infuusio pitää antaa 20–60 minuutin kestoisena. Infuusionopeutta voidaan hidastaa ja infuusio voidaan keskeyttää tai lopettaa, jos potilaalle ilmaantuu infuusion liittyviä tai muita hättävää vaikutuksia.
- Käyttövalmiiksi saatettua infuusioliuosta ei saa antaa samanaikaisesti minkään muun lääkevalmisteen kanssa. Kasirivimabin ja imdevimabin yhteensopivuus muiden laskimoon annettavien liuosten ja lääkevalmisteiden kuin 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksen tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksen kanssa ei ole tiedossa.
- Infuusion lopuksi huuhtelet infuusioletku 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella, jotta potilas saa varmasti koko annoksen.

Käyttökuntoon saattaminen ihon alle annettavaa injeksiota varten

Ota kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät injektiopullot jääkaapista ja anna niiden lämmitä huoneenlämpöiseksi noin 20 minuutin ajan ennen käyttökuntoon saattamista. Älä altista injektiopulloja suoralle lämmölle. Älä ravista injektiopulloja.

Tarkista kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät injektiopullot silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten ja värimuutosten varalta. Jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia, injektiopullo on hävitettävä ja otettava uusi injektiopullo. Liuoksen on jokaisessa injektiopullossa oltava kirkasta tai hieman opaalinhoitoista ja väritöntä tai vaaleankeltaista.

1. Ronapreve-valmiste on saatettava käyttökuntoon käyttäen tarvittavaa määrää ruiskuja (ks. taulukko 3). Ota valmiiksi 3 ml:n tai 5 ml:n polypropeeniruiskut, joissa on luer-liitin ja 21 G:n siirtoneula.
2. Vedä steriiliä ruiskua ja neulaa käyttäen tarvittava tilavuus kasirivimabia ja imdevimabia kustakin injektiopullostta ruiskuihin (ks. taulukko 3). 1 200 mg:n kokonaisannosta varten tarvitaan yhteensä 4 ruiskua ja 600 mg:n kokonaisannosta varten 2 ruiskua. Säilytä mahdollinen jäljelle jäävä valmiste ohjeiden mukaan.
3. Vaihda 21 G:n siirtoneula 25 G:n tai 27 G:n neulaan ihon alle annettavaa injektiota varten.
4. Tämä valmiste on säilytysaineeton, siksi se pitää antaa heti, kun ruiskut on saatettu käyttökuntoon. Jos valmistetta ei voida antaa heti, kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät ruiskut voidaan säilyttää korkeintaan 72 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja korkeintaan 24 tuntia huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa). Jos ruiskut säilytetään jääkaapissa, niiden pitää antaa lämmitä huoneenlämpöiseksi noin 10–15 minuutin ajan ennen antoa.

Taulukko 3: Annoksen 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia tai 300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia saattaminen käyttökuntoon ihon alle annettavaa injektiota varten

Käyttöaihe	Ronapreve-annos	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullostta ruiskuun vedettävä tilavuus, yhteensä 4 ruiskua
Hoito (potilaat, jotka eivät saa lisähapetta), altistuksen jälkeinen profylaksi (kerta-annos), altistusta edeltävä profylaksi (aloitusannos)	600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia	10 ml	2,5 ml kahdesta yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg kasirivimabia sisältävästä injektiopullostta 2,5 ml kahdesta yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg imdevimabia sisältävästä injektiopullostta
Käyttöaihe	Ronapreve-annos)	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullostta ruiskuun vedettävä tilavuus, yhteensä 2 ruiskua
Altistusta edeltävä profylaksi (toistuva annos)	300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia)	5 ml	2,5 ml yhdestä yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg kasirivimabia sisältävästä injektiopullostta 2,5 ml yhdestä yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg imdevimabia sisältävästä injektiopullostta

Ihon alle annettava injektio

- 1 200 mg:n (600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia) Ronapreve-annosta varten tarvitaan 4 ruiskua (ks. taulukko 3), jotka valmistellaan ihon alle annettavaa injektiota varten.
- 600 mg:n (300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia) Ronapreve-annosta varten tarvitaan 2 ruiskua (ks. taulukko 3), jotka valmistellaan ihon alle annettavaa injektiota varten.

- Ihon alle kasirivimabi- ja imdevimabi-injektiot pitää niiden tilavuuden vuoksi antaa peräkkäin kehon eri kohtiin (reiden yläosaan, olkavarren ulkosyrjään tai vatsaan välttämättä aluetta 5 cm:n etäisyydellä navasta sekä vyötärölinjaa).

Haittavaikutusten seuranta ja niistä ilmoittaminen

- Seuraa potilasta haittavaikutusten varalta infuusion tai injektion jälkeen ajantasaisten hoitokäytäntöjen mukaisesti. Infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusio voidaan keskeyttää, jos potilaalle ilmaantuu infuusion liittyviä tai muita haittatapahtumia. Jos kliinisesti merkitsevän yliherkkyysoireiden tai anafylaksian merkkejä tai oireita ilmenee, antaminen keskeytetään välittömästi ja aloitetaan asianmukainen lääkitys ja/tai tukihoido.
- Ilmoita haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Säilytys

- **Ennen käyttöä:** Säilytä kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät injektiopullot käyttöön saakka jääkaapissa 2–8 °C:ssa. Älä käytä valmistetta injektiopulloihin/koteloihin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.
- Kasirivimabi- ja imdevimabikonsentraatit ovat kirkkaita tai hieman opaalinhohtoisia ja värittömiä tai vaaleankeltaisia liuoksia.
- **Ennen laimentamista:** Anna kasirivimabia ja imdevimabia sisältävien injektiopullojen lämmitä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C:seen).
- **6 ml:n injektiopullon ensimmäisen puhkaisun jälkeen:** Lääkevalmiste pitää käyttää välittömästi ja mahdollinen jäljelle jäävä valmiste pitää hävittää.
- **Laimentamisen jälkeen:** Ronapreve pitää antaa välittömästi. Laimennettua infuusioliuosta sisältävät pussit voidaan tarvittaessa säilyttää korkeintaan 72 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja korkeintaan 20 tuntia huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa). Käyttövalmis infuusioliuos tulisi mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos kasirivimabi ja imdevimabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkevalmistetta, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ronapreve on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Ronapreve-valmistetta
3. Miten Ronapreve-valmiste annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ronapreve-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ronapreve on ja mihin sitä käytetään

Mitä Ronapreve on

Ronapreve koostuu kahdesta vaikuttavasta aineesta, kasirivimabista ja imdevimabista. Kasirivimabi ja imdevimabi ovat monoklonaalisiksi vasta-aineiksi kutsuttuja proteiineja.

Mihin Ronapreve-valmistetta käytetään

Ronapreve-valmisteella hoidetaan COVID-infektiota sairastavia aikuisia sekä 12-vuotiaita ja sitä vanhempia, vähintään 40 kg painavia nuoria, jotka eivät tarvitse happihoitoa koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon ja joilla lääkäri arvioi koronavirustaudin (COVID-19) vaikeaksi kehittymisen riskin tavanomaista suuremmaksi.

Ronapreve-valmistetta käytetään koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille, jotka tarvitsevat happihoitoa koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon ja joilla koronavirustautia (COVID-19) torjuvien vasta-aineiden (elimistön puolustusjärjestelmään kuuluvien valkuaisaineiden eli proteiinien) testi on negatiivinen.

Ronapreve-valmistetta käytetään koronavirustaudin (COVID-19) estohoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille.

Miten Ronapreve toimii

Ronapreve kiinnittyy koronaviruksen pinnalla olevaan niin kutsuttuun piikkiproteiiniin. Tällöin virus ei enää pääse solujen sisään eikä leviämään solujen välillä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Ronapreve-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Ronapreve-valmistetta

- jos olet allerginen kasirivimabille, imdevimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa mahdollisimman pian, jos tämä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

- Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa allergisia reaktioita tai reaktioita pistoksen (injektio) tai tiputuksen (infuusio) jälkeen. Tällaisten reaktioiden merkit esitetään kohdassa 4. Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin näistä merkeistä tai oireista.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa alle 12-vuotiaille lapsille eikä alle 40 kg:n painoisille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Ronapreve

Ennen Ronapreve-valmisteen antamista: kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, joka antaa sinulle tämän lääkkeen, jos otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä.

Ronapreve-valmisteen antamisen **jälkeen**:

- kerro lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle, että olet saanut tätä lääkevalmistetta koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon tai estohoitoon
- jos saat koronavirusrokotuksen (COVID-19), kerro lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle, että olet saanut tätä lääkevalmistetta.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet tai saatat olla raskaana.

- Tämän lääkevalmisteen turvallisesta käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa.
- Tätä lääkevalmistetta annetaan vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat mahdollisia äitiin ja syntymättömään lapseen kohdistuvia haittoja suuremmat.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos imetät.

- Vielä ei tiedetä, erittykö tämä lääkevalmiste rintamaitoon tai millaisia vaikutuksia tällä lääkevalmisteella on lapseen tai maidontuotantoon.
- Lääkäri auttaa päättämään, jatketaanko rintaruokintaa vai aloitetaanko hoito tällä lääkevalmisteella.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkevalmisteella ei oletettavasti ole vaikutuksia ajokykyyn.

3. Miten Ronapreve-valmiste annetaan

Kuinka paljon tätä lääkevalmistetta annetaan?

Suosittelun annos koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon riippuu sairauden vaikeusasteesta.

Aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille ja vähintään 40 kg:n painoisille nuorille, jotka eivät tarvitse happihoitoa, suositeltu annos koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon on 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia.

Aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille ja vähintään 40 kg:n painoisille nuorille, jotka tarvitsevat happihoitoa, suositeltu annos koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon on 4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia.

Aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg:n painoisille nuorille suositeltu annos koronavirustaudin (COVID-19) estohoitoon on 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia.

Aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille ja vähintään 40 kg:n painoisille nuorille suositeltu annos koronavirustaudin (COVID-19) jatkuvaan estohoitoon on 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia aloitusannoksena, jonka jälkeen annetaan 300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia neljän viikon välein.

Miten tämä lääkevalmiste annetaan?

Kasirivimabi ja imdevimabi voidaan antaa yhdessä 20–60 minuutin kestoisena kertainfuusiona (tiputuksena) laskimoon. Potilaille, jotka eivät tarvitse happihoitoa, tämä lääke voidaan antaa myös kehon eri kohtiin ihon alle peräkkäin annettavina pistoksina, jos infuusio viivästyttäisi hoitoa. Lääkäri tai sairaanhoitaja päättää, miten pitkään sinua tarkkaillaan haittavaikutusten varalta tämän lääkevalmisteen antamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu Ronapreve-valmistetta käytettäessä.

Infuusion jälkeiset reaktiot

Kerro heti lääkärille, jos sinulla ilmenee seuraavia allergisen tai muun reaktion merkkejä tiputuksen (infuusion) aikana tai sen jälkeen. Tiputusta (infuusiota) voidaan hidastaa, se voidaan keskeyttää tai lopettaa ja voit tarvita muita lääkkeitä oireiden hoitoon. Allergisen tai infuusioon liittyvän reaktion oireita voi olla:

Melko harvinaiset: voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta

- pahoinvointi
- vilunväreet
- huimaus
- kasvojen ja kaulan punoitus
- kutina
- poikkeavan nopea hengitys
- ihottuma

Harvinaiset: voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1000:sta

- vaikea allerginen reaktio (anafylaksia)
- allergiset reaktiot
- kutiseva ihottuma

Muut ilmoitetut haittavaikutukset (esiintyvyys tuntematon):

- pyörtyminen, johon voi liittyä lihaskouristuksia tai -nykinää

Ihon alle annettavan injektion jälkeiset reaktiot

Kerro heti lääkärille, jos sinulla ilmenee seuraavia reaktion merkkejä pistosten (injektioiden) jälkeen.

Yleiset: voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- pistoskohdan punoitus, mustelmat, turvotus, kipu tai kutiseva ihottuma

Melko harvinaiset: voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta

- huimaus
- imusolmukkeiden turpoaminen pistoskohdan lähellä

Harvinaiset: voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta

- kutina

Muut ilmoitetut haittavaikutukset (esiintyvyys tuntematon):

- pyörtyminen, johon voi liittyä lihaskouristuksia tai -nykinää

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ronapreve-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Terveydenhuollon ammattilaiset säilyttävät Ronapreve-valmisteen sairaalassa tai klinikalla.

Säilytysolosuhteet ovat seuraavat:

- **Ennen käyttöä:** Ronapreve säilytetään laimentamattomana jääkaapissa käyttöpäivään saakka. Ennen laimentamista valmisteen annetaan lämmitä huoneenlämpöiseksi.
- **Laimentamisen jälkeen:** Ronapreve pitää käyttää välittömästi. Laimennettua valmistetta sisältäviä infuusiopusseja voidaan tarvittaessa säilyttää korkeintaan 72 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja korkeintaan 20 tuntia huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa). Jos liuos säilytetään jääkaapissa, infuusiopussin annetaan lämmitä huoneenlämpöiseksi noin 30 minuutin ajan ennen antoa.
- Käyttökuntoon saatetut ruiskut pitää käyttää välittömästi. Käyttökuntoon saatettuja ruiskuja voidaan tarvittaessa säilyttää korkeintaan 72 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja korkeintaan 24 tuntia huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa). Jos ruiskut säilytetään jääkaapissa, niiden pitää antaa lämmitä huoneenlämpöiseksi noin 10–15 minuutin ajan ennen antoa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat hiukkasia tai värimuutoksia.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ronapreve sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat kasirivimabi ja imdevimabi. Yksi 20 ml:n moniannosinjektiopullo sisältää 1 332 mg kasirivimabia tai 1 332 mg imdevimabia.
- Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, sakkaroosi ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Ronapreve on injektio-/infuusioneste, liuos. Se on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen ja väritön tai vaaleankeltainen neste. Se toimitetaan koteloidissa, jotka sisältävät 2 injektiopulloa pakkausta kohden, yksi injektiopullo kumpaakin vaikuttavaa ainetta.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

Roche 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

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille. Katso tarkemmat tiedot valmisteyhteenvedosta.

Ohjeita terveydenhuollon ammattilaisille

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

Kasirivimabi ja imdevimabi on annettava yhdessä joko infuusiona laskimoon (laimentamisen jälkeen) tai peräkkäisinä injektioina ihon alle

Kasirivimabi:

Yksi moniannosinjektiopullo sisältää kasirivimabia 1 332 mg / 11,1 ml (120 mg/ml) kirkkaana tai hieman opaalinhohtoisena ja värittömänä tai vaaleankeltaisena liuoksena.

Imdevimabi:

Yksi moniannosinjektiopullo sisältää imdevimabia 1 332 mg / 11,1 ml (120 mg/ml) kirkkaana tai hieman opaalinhohtoisena ja värittömänä tai vaaleankeltaisena liuoksena.

Hoidon ja estohoidon yhteenveto

Ronapreve on tarkoitettu

- COVID-19-taudin hoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille, jotka eivät tarvitse lisähappea ja joilla on tavanomaista suurempi riski, että COVID-19-tauti kehittyy vaikeaksi
- COVID-19-taudin hoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille, jotka saavat lisähappea ja joiden SARS-CoV-2-vasta-ainetestitulokset on negatiiviset
- COVID-19-taudin estohoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille.

Suosittelut annokset kliinisestä käyttöaiheesta riippuen on:

- 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia tai
- 4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia tai
- 300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia.

Laskimoon annettavan infuusion valmistelu

Ronapreve-valmiste on laimennettava aseptisissä olosuhteissa käyttäen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

1. Ota kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät injektiopullot jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi noin 20 minuutin ajan ennen käyttökuntoon saattamista. Älä altista injektiopulloja suoralle lämmölle. Älä ravista injektiopulloja.
2. Tarkista kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät injektiopullot silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten ja värimuutosten varalta. Jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia, injektiopullo on hävitettävä ja otettava uusi injektiopullo.
 - Liuoksen on jokaisessa injektiopullossa oltava kirkasta tai hieman opaalinhohtoista ja värittömää tai vaaleankeltaista.
3. Ota esitäytetty infuusiopussi (polyvinyylidikloridia [PVC] tai polyolefiinia [PO]), joka sisältää 50 ml, 100 ml, 150 ml tai 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta.
4. Vedä kustakin injektiopullostani steriiliä ruiskua ja neulaa käyttäen tarvittava tilavuus kasirivimabia ja imdevimabia ruiskuun ja ruiskuta esitäytettyyn infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta (ks. taulukot 1 ja 2).
5. Sekoita infuusiopussia varovasti kääntelemällä. Älä ravista.

6. Tämä valmiste on säilytysaineeton, ja siksi laimennettu infuusioliuos pitää antaa välittömästi.
- Jos liuosta ei voida antaa heti, kasirivimabia ja imdevimabia sisältävä laimennettu infuusioliuos voidaan säilyttää korkeintaan 72 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja korkeintaan 20 tuntia huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa). Jos liuos säilytetään jääkaapissa, anna infuusiopussin lämmetä huoneenlämpöiseksi noin 30 minuutin ajan ennen antoa.

Taulukko 1: Suositukset 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia tai 300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia sisältävän annoksen laimentamiseen sekä ohjeet infuusion antamiseen laskimoon

Käyttöaihe	9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta sisältävän esitäytetyn infuusiopussin koko	Ronapreve-annos	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullosta vedettävä tilavuus, joka ruiskutetaan yhteen esitäytettyyn infuusiopussiin, joka sisältää samanaikaiseen antoon 50–250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta.	Infuusion vähimmäiskesto
Hoito (potilaat, jotka eivät saa lisähappea), altistuksen jälkeinen profylaksi (kerta-annos), altistusta edeltävä profylaksi (aloitusannos)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia	10 ml	5 ml yhdestä 1 332 mg kasirivimabia sisältävästä moniannos-injektiopullosta	20 minuuttia
	250 ml			5 ml yhdestä 1 332 mg imdevimabia sisältävästä moniannos-injektiopullosta	30 minuuttia
Altistusta edeltävä profylaksi (toistuva annos)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia	5 ml	2,5 ml yhdestä 1 332 mg kasirivimabia sisältävästä moniannos-injektiopullosta	20 minuuttia
	250 ml			2,5 ml yhdestä 1 332 mg imdevimabia sisältävästä moniannos-injektiopullosta	30 minuuttia

Taulukko 2: Suositukset 4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia sisältävän annoksen laimentamiseen sekä ohjeet infuusion antamiseen laskimoon

Käyttöaihe	9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta sisältävän esitätetyn infuusiopussin koko	Ronapreve-annos	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullosta vedettävä tilavuus, joka ruiskutetaan yhteen esitätettyyn infuusiopussiin, joka sisältää samanaikaisesti annettavaksi 50–250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta	Infuusion vähimmäiskesto
Hoito (potilaat, jotka saavat lisähapetta)	250 ml*	4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia	66,6 ml	11,1 ml kolmesta 1 332 mg kasirivimabia sisältävästä moniannos-injektiopullosta 11,1 ml kolmesta 1 332 mg imdevimabia sisältävästä moniannos-injektiopullosta	60 minuuttia

* Ennen kasirivimabin ja imdevimabin lisäämistä vedä infuusiopussista 66,6 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta ja hävitä se

Anto infuusiona laskimoon

Terveydenhuollon ammattilaisen pitää antaa Ronapreve-infuusioneste aseptista tekniikkaa noudattaen.

- Kerää suositellut tarvikkeet infuusiota varten:
 - polyvinyylikloridista (PVC), polyeteenipinnoitetusta (PE) PVC:stä tai polyuretaanista (PU) valmistettu infuusiovälineistö
 - kiinteä (in-line) tai irrallinen (add-on) 0,2–5 mikrom:n polyeetterisulfoni-, polysulfoni- tai polyamidisuodatin laskimoon antoa varten.
- Kiinnitä infuusiovälineistö infuusiopussiin.
- Esivalmistelet infuusiovälineistö.
- Anna koko infuusiopussin sisältö pumpun tai painovoiman avulla käyttäen infuusioletkua, jossa on steriili, kiinteä (in-line) tai irrallinen (add-on) 0,2–5 mikrom:n polyeetterisulfoni-, polysulfoni- tai polyamidisuodatin laskimoon antoa varten.
- Infuusio pitää antaa 20–60 minuutin kestoisena. Infuusionopeutta voidaan hidastaa ja infuusio voidaan keskeyttää tai lopettaa, jos potilaalle ilmaantuu infuusion liittyviä tai muita haittavaikutuksia.
- Käyttövalmiiksi saatettua infuusioliuosta ei saa antaa samanaikaisesti minkään muun lääkevalmisteen kanssa. Kasirivimabin ja imdevimabin yhteensopivuus muiden laskimoon annettavien liuosten ja lääkevalmisteiden kuin 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksen tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksen kanssa ei ole tiedossa.
- Infuusion lopuksi huuhtelet infuusioletku 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella, jotta potilas saa varmasti koko annoksen.

Käyttökuntoon saattaminen ihon alle annettavaa injeksiota varten

Ota kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät injektiopullot jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi noin 20 minuutin ajan ennen käyttökuntoon saattamista. Älä altista injektiopulloja suoralle lämmölle. Älä ravista injektiopulloja.

Tarkista kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät injektiopullot silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten ja värimuutosten varalta. Jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia, injektiopullo on hävitettävä ja otettava uusi injektiopullo. Liuoksen on jokaisessa injektiopullossa oltava kirkasta tai hieman opaalinhoitoista ja väritöntä tai vaaleankeltaista.

1. Ronapreve-valmiste on saatettava käyttökuntoon käyttäen tarvittavaa määrää ruiskuja (ks. taulukko 3). Ota valmiiksi 3 ml:n tai 5 ml:n polypropeeniruiskut, joissa on luer-liitin ja 21 G:n siirtoneula.
2. Vedä steriiliä ruiskua ja neulaa käyttäen tarvittava tilavuus kasirivimabia ja imdevimabia kustakin injektiopullostani ruiskuihin (ks. taulukko 3). 1 200 mg:n kokonaisuannosta varten tarvitaan yhteensä 4 ruiskua ja 600 mg:n kokonaisuannosta varten 2 ruiskua. Säilytä mahdollinen jäljelle jäävä valmiste ohjeiden mukaan.
3. Vaihda 21 G:n siirtoneula 25 G:n tai 27 G:n neulaan ihon alle annettavaa injeksiota varten.
4. Tämä valmiste on säilytysaineeton, siksi se pitää antaa heti, kun ruiskut on saatettu käyttökuntoon. Jos valmistetta ei voida antaa heti, kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät ruiskut voidaan säilyttää korkeintaan 72 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja korkeintaan 24 tuntia huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa). Jos ruiskut säilytetään jääkaapissa, niiden pitää antaa lämmitä huoneenlämpöiseksi noin 10–15 minuutin ajan ennen antoa.

Taulukko 3: Annoksen 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia tai 300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia saattaminen käyttökuntoon ihon alle annettavaa injektiota varten

Käyttöaihe	Ronapreve-annos	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullosta ruiskuun vedettävä tilavuus, yhteensä 4 ruiskua
Hoito (potilaat, jotka eivät saa lisähappea), altistuksen jälkeinen profylaksi (kerta-annos), altistusta edeltävä profylaksi (aloitusannos)	600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia	10 ml	2,5 ml (2 x) yhdestä 1 332 mg kasirivimabia sisältävästä moniannosinjektiopullosta 2,5 ml (2 x) yhdestä 1 332 mg imdevimabia sisältävästä moniannosinjektiopullosta
Käyttöaihe	Ronapreve-annos)	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullosta ruiskuun vedettävä tilavuus, yhteensä 2 ruiskua
Altistusta edeltävä profylaksi (toistuva annos)	300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia)	5 ml	2,5 ml yhdestä 1 332 mg kasirivimabia sisältävästä moniannosinjektiopullosta 2,5 ml yhdestä 1 332 mg imdevimabia sisältävästä moniannosinjektiopullosta

Ihon alle annettava injektio

- 1 200 mg:n (600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia) Ronapreve-annosta varten tarvitaan 4 ruiskua (ks. taulukko 3), jotka valmistellaan ihon alle annettavaa injektiota varten.
- 600 mg:n (300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia) Ronapreve-annosta varten tarvitaan 2 ruiskua (ks. taulukko 3), jotka valmistellaan ihon alle annettavaa injektiota varten.
- Ihon alle kasirivimabi- ja imdevimabi-injektiot pitää niiden tilavuuden vuoksi antaa peräkkäin kehon eri kohtiin (reiden yläosaan, olkavarren ulkosyrjään tai vatsaan välttäen aluetta 5 cm:n etäisyydellä navasta sekä vyötärölinjaa).

Haittavaikutusten seuranta ja niistä ilmoittaminen

- Seuraa potilasta haittavaikutusten varalta infuusion tai injektion jälkeen ajantasaisten hoitokäytäntöjen mukaisesti. Infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusio voidaan keskeyttää, jos potilaalle ilmaantuu infuusion liittyviä tai muita haittatapahtumia. Jos kliinisesti merkitsevän yliherkkyyksireaktion tai anafylaksian merkkejä tai oireita ilmenee, antaminen keskeytetään välittömästi ja aloitetaan asianmukainen lääkitys ja/tai tukihoido.
- Ilmoita haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Säilytys

- **Ennen käyttöä:** Säilytä kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät injektiopullot käyttöön saakka jääkaapissa 2–8 °C:ssa. Älä käytä valmistetta injektiopulloihin/koteloihin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.
- Kasirivimabi- ja imdevimabikonsentraatit ovat kirkkaita tai hieman opaalinhohtoisia ja värittömiä tai vaaleankeltaisia liuoksia.
- **Ennen laimentamista:** Anna kasirivimabia ja imdevimabia sisältävien injektiopullojen lämmitä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C:seen).
- **20 ml:n injektiopullon ensimmäisen puhkaisun jälkeen:** Jos valmistetta ei käytetä heti, injektiopullo voidaan säilyttää 16 tuntia huoneenlämmössä korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa tai jääkaapissa (2–8 °C) enintään 48 tuntia. Näiden aikarajojen jälkeen ja muissa säilytysolosuhteissa käytönaikainen säilytys on käyttäjän vastuulla.
- **Laimentamisen jälkeen:** Ronapreve pitää antaa välittömästi. Laimennettua infuusioliuosta sisältävät pussit voidaan tarvittaessa säilyttää korkeintaan 72 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja korkeintaan 20 tuntia huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa). Käyttövalmis infuusioliuos tulisi mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.